T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA HİGH MOBİLİTY GROUP BOX-1 PROTEİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Emre Bozkurt

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.Ferhat Gökmen

Çanakkale,2015

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA HİGH MOBİLİTY GROUP BOX-1 PROTEİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ VE ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Emre Bozkurt

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.Ferhat Gökmen

Çanakkale,2015

ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 290 Nolu proje ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 19/02/2015

TEZ KONU BAŞLIĞI

"Romatoid Artrit Hastalarında High Mobility Group Box-1 protein düzeyi ile hastalık aktivitesi ve ateroskleroz arasındaki ilişki "

Tez Danışmanı:

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı	**İmzası**
Yrd.Doç.Dr.Hatice REŞORLU	.....
Yrd.Doç.Dr.Adem KARACA	.....
Yrd.Doç.Dr.Ferhat GÖKMEN	.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 02/03/2015 tarih ve /2015/06 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Dekan

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR
ÇOMÜ Tıp Fakültesi
DEKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana yardımlarını esirgemeyen hocalarım Yrd.Doç.Dr.Ferhat Gökmen'e, Yrd.Doç.Dr.Coşkun Zateri'ye, Yrd.Doç.Dr.Ayla Akbal'a, Yrd.Doç.Dr.Hatice Reşorlu'ya ve Yrd.Doç.Dr.Yılmaz Savaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin birçok aşamasında bana destek olan Yrd.Doç.Dr.Hakan Türkön'e, Yrd.Doç.Dr.Coşkun Bakar'a, Uzm.Dr.Abdullah Sarıyıldırım'a ve Dr.Merve Çelik'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda bana her türlü desteği veren asistan arkadaşlarım Dr.Çağdaş Yeşil'e, Dr.Serhad Bilim'e, Dr.Beşir Şahin İnceer'e, Dr.Davut Döner'e ve Dr.Gözde Özden'e ayrıca teşekkür ederim.

Dahili bilimler bölüm sekreteri Nursen Aktan'a yardımları için çok teşekkür ederim.

Sevgili eşim Dr.Neslihan Bozkurt'a gösterdiği sabır ve verdiği destekten dolayı çok teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: İki grup arasında serum HMGB1, IL-6 ve TNF-α düzeyleri ve karotis İMK ölçümlerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu parametrelerin hastalık süresi, hastalık aktivite skoru 28 (DAS28), sağlık değerlendirme anketi (HAQ), hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESR, CRP ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisini araştırdık.

Yöntem: ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanılı 40 hasta seçildi. Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer özelliklere sahip 34 kişiden oluşturuldu. Hassas ve şiş eklem sayısı kaydedildi. VAS ağrı skoru değerlendirildi. HAQ skorları ve hasta global değerlendirmesi kaydedildi. DAS28 hesaplandı. Karotis İMK ölçümleri yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi cihazı ile yapıldı. HMGB1, TNF-α ve IL-6 düzeyleri serumda ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda serum HMGB1 ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,04$; $p<0,001$). Her iki grup arasında serum TNF-α düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p=0,063$). Karotis İMK ölçümleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$). HGMB1 ile HAQ skoru, karotis İMK ve hassas eklem sayısı arasında orta derecede ilişki saptandı ($p=0,017$, $r=0,391$; $p=0,017$, $r=0,374$; $p=0,011$, $r=0,398$). HMGB1 ile DAS28 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Karotis İMK ile DAS28 ve RF arasında korelasyon saptandı ($p=0,041$, $r=0,325$; $p=0,047$, $r=0,316$).

Sonuç: RA hastalarında HMGB1 düzeyini anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Ayrıca RA hastalarında normal popülasyona göre ateroskleroz gelişiminin daha hızlı olduğu göz önünde bulundurulursa hasta grubunda karotis İMK'nin anlamlı olarak daha yüksek olması güncel veriler ile uyumludur. HMGB1'in hem RA patogenezinde hem de ateroskleroz gelişiminde öncül bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak potansiyel bir belirteç diyebilmek için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: DAS28, IL-6, İMK, RAGE, TNF-α

ABSTRACT

Introduction: Two groups are compared with respect to serum HMGB1, IL-6, and TNF-α levels and carotid IMK measurements. The effect of these parameters on disease duration, disease activity score 28 (DAS28), health assesment questionnare (HAQ), number of tender and swollen joints, ESR, CRP, and body mass index (BMI) are investigated.

Methods: 40 patients with RA diagnosis are chosen according to ACR/EULAR 2010 criteria. The control group is created from 34 people that have similar characteristics with the patients. Numbers of tender and swollen joints are recorded. VAS pain score is assessed. HAQ scores snd patient global assessment are recorded. DAS28 are calculated. Carotid IMK measurements are carried out by the high resolution B-mod ultrasonography device. HMGB1, TNF-α, and IL-6 levels are measured in the serum by the ELISA method.

Results: HMGB1 and IL-6 levels in the serum are found to be higher ($p=0,04$; $p<0,001$). TNF-α levels in the serum did not differ between the two group ($p=0,063$). Carotid IMK measurements are found to be higher in the patient group ($p=0,001$). Mid-level correlations are detected between the HGMB1 and HAQ score, carotid IMK, and number of tender joints ($p=0,017$, $r=0,391$; $p=0,017$, $r=0,374$; $p=0,011$, $r=0,398$). No correlations are detected between the HMGB1 and DAS28. A correlation is detected between the carotid IMK and DAS28 and RF ($p=0,041$, $r=0,325$; $p=0,047$, $r=0,316$).

Discussion: HGMB1 levels are found to be higher in the RA patients. Also, considering the fact that RA patients having higher rates of evolvement of atherosclerosis, carotid IMK being high in the patient group agrees well with up-to-date data. We think that HMGB1 is possibly a precursor marker in both RA pathogenesis and evolvement of atherosclerosis. However, further research is required in order to propose it as a potential marker.

Key Words: DAS28, IL-6, İMT, RAGE, TNF-α

İÇİNDEKİLER

Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Şekiller ve Tablolar	xi
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	7
2.1 Romatoid Artrit	7
2.1.1 Tanım	7
2.1.2 Epidemiyoloji	7
2.1.3 Etyoloji	8
2.1.4 Patogenez	10
2.1.5 Tanı	14
2.1.6 Klinik Bulgular	16
2.1.7 Radyolojik Bulgular	19
2.1.8 Tedavi	20
2.2 Aterosklerozun İnflamasyon ile İlişkisi	26
2.3 Aterosklerozun İnflamasyon Belirteçleri ile İlişkisi	27
2.4 Aterosklerozun Romatoid Artrit ile İlişkisi	28
2.5 Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Klinik Önemi	29
2.6 High Mobility Group Box-1 Protein	30
2.6.1 Görevi	30
2.6.2 Romatoid Artrit ile İlişkisi	32
2.6.3 Ateroskleroz ile İlişkisi	34
3.Gereç ve Yöntemler	36
3.1 Hasta Seçimi	36
3.2 Anket Uygulaması	36
3.3 Klinik Bulgular	36
3.4 Karotis Görüntüleme	37
3.5 Örneklerin Analizi	38
3.6 İstatistiksel Analiz	38

4.Bulgular 39
5.Tartışma 46
6.Sonuçlar ve Öneriler 53
Kaynaklar 54
Ekler 71
Ek 1 Görsel Analog Skala 71
Ek 2 Sağlık Değerlendirme Anketi 72
Ek 3 Hastalık Aktivite Skoru 28 73

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ACPA: Anti-sitrülinlenmiş protein antikorları

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

ALT: Alanin transaminaz

Anti-CCP: Anti-siklik sitrülinlenmiş peptid

Anti-TNF: Anti-tümör nekroz faktör

AS: Ankilozan spondilit

ASH: Antijen sunan hücre

AST: Aspartat transaminaz

BASDAİ: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi

BASFİ: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiografisi

$CD^{+}4$ hücresi: Yardımcı T lenfositi

$CD^{+}8$ hücresi: Sitotoksik T lenfositi

CM: Santimetre

COX-1: Siklooksijenaz-1

COX-2: Siklooksijenaz-2

CRP: C-reaktif protein

ÇOMÜ: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

DAS28: Hastalık aktivite skoru 28

DİF: Distal interfalangeal

DSA: Dijital subtraksiyon anjiografisi

DMARDs: Hastalık modifiye edici ilaçlar

DNA: Deoksiribonükleik asit

EBV: Epstein-barr virüs

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

HB: Hemoglobin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HMGB1: High mobility group box-1

HPA: Hipotalamus-hipofiz-adrenal

HQ: Hidroksiklorokin

ICAM-1: Intersellüler adezyon molekülü-1

IFN-ɣ: İnterferon-gama

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin-2

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

IL-12: İnterlökin-12

IL-15: İnterlökin-15

IL-17: İnterlökin-17

IL-18: İnterlökin-18

IL-23: İnterlökin-23

İMK: İntima-media kalınlığı

KAH: Koroner arter hastalığı

KG: Kilogram

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LPS: Lipopolisakkarid

MAP: Mitojen aktive edici protein

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

MG: Miligram

MHC: Major uyum kompleksi

MKF: Metakarpofalangeal

MMP: Matriks metalloproteinaz

MR: Manyetik rezonans

MRA: Manyetik rezonans anjiografi

MTX: Metotreksat

NK: Natural killer

NO: Nitrik oksit

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

OA: Osteoartrit

PAD: Peptidil arginaz deaminaz

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PGE2: Prostoglandin E2

PGI2: Prostosiklin

PİF: Proksimal interfalangeal

Plt: Trombosit

RA: Romatoid artrit

RAGE: The reseptor for advanced glycation end products

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kappa B Ligand

RF: Romatoid Faktör

SLE: Sistemik lupus eritematozus

sRAGE: soluble RAGE

TGF-β: Transforming growth factor-beta

Th1: Yardımcı T lenfositi-1

Th2: Yardımcı T lenfositi-2

TLR: Toll-like reseptör

tPA: doku plazminojen aktivatörü

TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa

USG: Ultrasonografi

VAS: Görsel analog skala

VKİ: Vücut kitle indeksi

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

Wbc: Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Tablo 2.1 ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

Tablo 2.2 HMGB1'in Rolü Olan Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar

Şekil 2.1 Duvarların ve Lümenin Sonografik Görüntüsü

Tablo 3.1 Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28) Cetveli

Tablo 5.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5.2 Hastalık Süresi, Hassas ve Şiş Eklem Sayısı, DAS28, VAS, HAQ Skoru, RF ve anti-CCP Değerlerinin Ortalaması

Tablo 5.3 Hasta ve Kontrol Gruplarının Ortalama Karotis İMK, HMGB1, IL6, TNF-α , CRP, Glukoz, Kreatinin, ESR, Wbc, Plt ve Hb Değerleri

Tablo 5.4 Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımları

Tablo 5.5 Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

Şekil 5.1 HMGB1 ile Karotis İMK Arasındaki İlişki

Şekil 5.2 HMGB1 ile HAQ Skoru Arasındaki İlişki

Şekil 5.3 HMGB1 ile Hassas Eklem Sayısı Arasındaki İlişki

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) özellikle el ve ayaklarda küçük eklem tutulumu ile seyreden, eklemlerde destrüksiyona yol açan kronik, otoimmün ve inflamatuar bir hastalıktır. Bir eklem hastalığı olarak bilinmesine rağmen birçok doku ve organ tutulumu ile seyredebilen sistemik bir hastalıktır. Farklı coğrafyalarda ve etnik gruplarda görülme oranı değişkenlik göstermekle birlikte tüm dünya genelinde prevalansı %0,5-%1 arasındadır (1).

Romatoid artrit hastaları ve inflamatuar artritli hayvan modellerinde birçok sitokin tarif edilmiştir. Sitokinler inflamatuar ve immün hücrelerin eklem içine göç etmesi ile sonuçlanan hücreler arası iletişime aracılık ederler (2). Sinerjistik, antagonistik ve inhibitör aktiviteler arasında bağlantı işlevi görürler. Net biyolojik yanıt var olan birçok faktör arasındaki dengeye bağlıdır (3).

Aktive makrofaj ve fibroblastlardan salınan tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), transforming growth factor-beta (TGF-β) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler RA hastalarının özellikle sinovyal doku ve sıvılarında bol miktarda saptanır (4).

Sinovyal makrofajlar sinovyal dokuda IL-1'in temel kaynağıdır. İnterlökin-1 prostaglandin ve kollajenaz üretimi dahil olmak üzere RA ile ilgili birçok aktiviteye sahiptir. Fibroblastların çoğalmasını düzenler ve kollajen yapımını artırır. Ayrıca IL-6, kemokinler ve GM-CSF sentezini uyarır. İnterlökin-1 fibroblast benzeri sinoviyositler ve endotel hücrelerinin üzerinde vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adhezyon moleküllerinin sentezini indükler. Ayrıca B ve T hücreleri için kemotaktiktir (5).

Etkili bir diğer proinflamatuar sitokin olan TNF-α ise kollajenaz ve prostoglandin E2 (PGE2) yapımını uyarır, kemik rezorpsiyonunu indükler, kemik

yapımını inhibe eder ve proteoglikan rezorpsiyonunu uyarır. İnterlökin-1 ve TNF-α sitokin yapımı, adhezyon molekülü sentezi, proliferasyon ve metalloproteinaz üretimini artırıcı birçok aktiviteyi paylaşırlar (6).

Akut faz yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan IL-6 pleotropik bir sitokindir. Yorgunluk, kognitif fonksiyonlarda azalma ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks değişiklikleri gibi RA'ya ait birçok sistemik özellikte görev alır (5). İnterlökin-12 T hücrelerinin Th1 fenotipinde gelişimini sağlar, interlökin-15 (IL-15) T hücreleri, natural killer (NK) hücreleri, nötrofiller ve diğer makrofajların aktivasyonunu kapsayan pleotropik aktivitelere sahiptir ve IL-18 de T hücreleri, nötrofiller ve fibroblastları aktive eder (7).

Son yıllarda high mobility group box-1 (HMGB1) RA patogenezinde rol oynayan yeni bir sitokin olarak tanımlanmıştır. Memeli ökaryot hücre çekirdeklerinde yaygın olarak bulunan kromozom bağlayıcı bir histon proteinidir. İntranükleer HMGB1, DNA replikasyonu, trankripsiyonu, rekombinasyonu ve tamirinin yanısıra nükleozom oluşumunda ve steroid hormon reseptörlerinin ve glukokortikoid reseptörlerin transkripsiyonel aktivitelerinin düzenlenmesine katılan bir nükleer DNA şaperonudur (8).

Nükleer protein olarak, gen transkripsiyonunu kolaylaştıran nükleozomları ve DNA bükülmesini stabilize eder. Makrofaj ve NK gibi inflamatuar hücrelerden salgılanarak inflamasyonu tetikleyebilir. Nekrotik hücrelerden salınan HMGB1-nükleozom kompleksi, TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinleri üretmesi için makrofaj ve dentritik hücreleri aktive eder. Ayrıca doğal olarak salgılanan HMGB1 proinflamatuar sitokinleri sekrete etmesi için monositleri uyarır (9).

1999 yılında Wang'in sepsisin ilerleyişi konulu çalışmasında HMGB1 potansiyel geç sitokin olarak tanımlanmıştır. Ekstrasellüler HMGB1 protein endojen hasar ile ilişkilidir. Artrit, akut akciğer hasarı, greft reddi, iskemik reperfüzyon hasarı ve otoimmün karaciğer hasarı gibi pek çok inflamatuar hastalığın patogenezinde yer alır ve proinflamatuar mediyatör olarak işlev görür.

Ek olarak HMGB1 eozinofil yaşamını artırır, kemoatraktan ve mitojen olarak işlev görür, ayrıca iskelet kası yenilenmesi ve şekillenmesini azaltır. HMGB1'in apoptotik nötrofillerin fagositozunu modüle ettiği gösterilmiştir. Bunun inflamatuar yanıtın yükseltilmesi için alternatif bir mekanizma olduğu düşünülmüştür (8).

İntranükleer HMGB1 ekstrasellüler matrikste proinflamatuar bir rol oynamaktadır. HMGB1 endojen sitokinler, toll-like reseptör (TLR) ligandları ve lizofosfatidilkolin gibi patojenik mikroorganizmalarda bulunan moleküler yapılar tarafından uyarılmaya yanıt olarak monositler, makrofajlar, natural killer hücreleri, plateletler, astrositler ve tümör hücrelerinden salınır. Serbest HMGB1, IL-1β veya nükleozom ile birlikte inflamautar etkileri artırabilir. Ek olarak HMGB1 protein hücre nekrozu veya hasarı ile pasif olarak serbestleşebilir (8).

Tüm çekirdekli hücrelerde HMGB1 çekirdek ve sitoplazma arasında yer değiştirir. Lipopolisakkarid (LPS) aktivasyonu üzerine HMGB1 kapsamlı olarak asetile ve fosforile edilir ve sitozolde yer alır. HMGB1'in IL-1β gibi erken inflamatuar mediyatörlerin salınımı ile birlikte klasik olmayan vezikül aracılı yolak içinde bulunan monositler tarafından salgılandığı gösterilmiştir. Erken aşamada IL-1β otokrin biçimde erken salınırken, inflamatuar alanlarda LPS tetiklenmesi yoluyla HMGB1 daha sonra oluşturulur.

Romatizmal hastalıkların patogenezinde HMGB1'in önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hastalıkların birçoğunda HMGB1 serum seviyeleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve hastalık aktivitesi ile korelasyon saptanmıştır. Özellikle romatoid artrit (RA) gelişimi ve ilerlemesinde HMGB1'in önemli bir proinflamatuar sitokin olarak rol oynaması araştırmacılar tarafından ortak kabul görmüştür (10). Deneysel çalışmalarda rekombinant HMGB1 enjeksiyonu ile sinovit ve pannus oluşumu ile karakterize artrit gelişmiştir. Hastalık bulguları başlamadan önce immünohistokimyasal boyama ile sinovyal dokuda HMGB1 birikimi gösterilmiştir (10).

Romatoid artrit hastalarında HMGB1 ağırlıklı olarak endotel hücreleri, makrofajlar ve fibroblast benzeri sinoviyositlerin sitoplazma ve ekstrasellüler matriksinde eksprese olurlar. Romatoid artrit hastalarının sinovyumunda yer alan makrofajlarda yüksek oranda *the reseptor for advanced glycation end products* (RAGE), TLR2, TLR4 ve IL-1RAcP kompleks sentezi gözlenir. HMGB1 tarafından yapılan uyarı TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır. HMGB1/RAGE sistemi inflamatuar mediyatörlerin yapımında yer alan major sinyal ileti sistemidir ve TNF-α salınımını inhibe eden çözünür RAGE (sRAGE) tarafından bloke edilir (11).

Romatoid artrit hastalarında serum ve sinovyal sıvı sRAGE seviyeleri anlamlı olarak azdır. RAGE ile aynı ligand bağlama özelliğine sahip olan sRAGE'in, RAGE'in ekstrasellüler alanına denk gelen sitozolik ve transmembran alanları eksiktir. Böylece proinflamatuar ligandları bloke eder. HMGB1 ile RAGE arasındaki etkileşmenin sRAGE tarafından bloke edilmemesi RA gelişiminden kısmen sorumlu olabilir (12).

Yeni yapılan bir çalışma HMGB1'in STAT1 sinyal yolunu aktive ederek sinovyal proliferasyonu indüklediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada sistemik veya intraartiküler kortikosteroid tedavinin RA hastalarında HMGB1 serum seviyelerini azalttığı gösterilirken, anti-TNF tedavi sitoplazmik veya ekstrasellüler HMGB1 ekspresyonunda anlamlı değişikliklere yol açmamıştır. Bu TNF-α'in HMGB1 aktivasyonunda bağımsız bir sinyal olmadığını göstermektedir (13).

Ateroskleroz orta ve büyük boy arterlerin multifokal ve immünoinflamatuar hastalığıdır. Endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleri bu hastalığın gelişiminde rol alan başlıca hücrelerdir. Miyokard enfarktüsü ve inme gibi hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilir.

Romatoid artrit ve ateroskleroz sıkı bağlantılı iki inflamatuar hastalıktır. Romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmıştır. Mevcut kanıtlar kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini

artırarak RA hastalarının genel populasyondan daha erken ölmelerine neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Romatoid artrit eklem tutulumu ile seyreden bir hastalık olmasına rağmen KVH bu hastalarda mortalite ve morbiditenin major nedenleridir.

Mast ve T hücre aktivasyonu, TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin yapımı ve lökosit adhezyon moleküllerinin artmış sentezi ateroskleroz ve RA arasındaki sayısız benzerlikten bazılarıdır. Romatoid artrit hastaları yüksek c-reaktif protein (CRP) seviyelerine sahiptir. Yeni başlangıçlı RA hastalarında bazal CRP seviyeleri KVH ile ilişkili mortalitenin bağımsız belirleyicisidir. C-reaktif protein güçlü anti-aterojenik etki gösteren endotelyal nitrik oksit (NO) sentezini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hem RA hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde karotis intima-media kalınlığı (İMK) ile korelasyon gösterir (14).

Karotis İMK ölçümü aterosklerotik hastalık tanısında kullanılan bir yöntemdir ve hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara, diyabet ve obezite gibi aterosklerotik risk faktörleri ile güçlü kolerasyon gösterir. 22 çalışmadan elde edilen meta-analiz sonuçlarına göre 17 çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında RA hastalarının anlamlı olarak daha yüksek karotis İMK değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak, karotis İMK hastalık aktivitesi, şiddeti ve süresi, CRP ve ESR ile korelasyon göstermiştir. Ayrıca karotis İMK artışı ve aterom plağının varlığı RA hastalarında kardiyovasküler morbidite riskini öngörmemizi sağlar. Özellikle karotis İMK >0,9 mm olması 5 yıllık süre içinde kardiyovasküler olay gelişmesi açısından yüksek prediktif güce sahiptir (15).

Aterosklerotik lezyonlar içindeki sitokinler aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde anahtar rol oynar. Yeni tanımlanmış bir sitokin olan HMGB1 ateroskleroz gelişimi için önemlidir. Damarlanma ile ilgili olarak HMGB1 vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu uyarır ve endotel hücrelerini aktive eder. Makrofaj migrasyonunu indükler, dentritik hücreleri aktive eder ve

dentritik hücre maturasyonu için gereklidir. Özellikle dentritik hücreler HMGB1 sekresyonu ile T hücre aktivasyonunu kontrol eder.

Ekstrasellüler HMBG1'in etkisi RAGE ve TLR-2/-4 gibi hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkar. Ateroskleroz arter duvar hasarına kronik inflamatuar bir yanıt sonucu meydana gelir. Aterosklerotik lezyonlar ile ilişkili makrofajlarda RAGE ekspresyonu artmıştır ve RAGE sinyal inhibisyonu aterosklerotik hasarın ilerlemesini önler. HMGB1 aterom plaklarda düz kas hücre proliferasyonu ve intimaya migrasyonu destekler (9).

Sonuç olarak RA hastalarında ateroskleroz riskinin normal populasyondan yüksek olduğunu, bu hastaların damar duvarlarında HMGB1 ekspresyonunun arttığını ve artan HMGB1 seviyesi ile ateroskleroz gelişiminin ilişkili olduğunu bilmekteyiz. Yaptığımız bu vaka-kontrol çalışmasında başta serum HMGB1, IL-6 ve TNF-α düzeyleri ve karotis İMK ölçümleri olmak üzere birçok parametreyi karşılaştırmayı amaçladık. Ek olarak başta HMGB1 düzeyi olmak üzere birçok parametrenin hastalık süresi, hastalık aktivite skoru 28 (DAS28), sağlık değerlendirme anketi (HAQ), hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESR, CRP ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Romatoid Artrit

2.1.1 Tanım

Romatoid artrit sinovyal eklemleri etkileyen ilerleyici, destrüktif, kronik ve inflamatuar bir hastalıktır. Primer olarak eklem tutulumu ile seyretmesine rağmen eklem dışı tutulumlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreder. Tüm sinovyal eklemleri tutabilmekle birlikte en sık olarak metakarpofalengeal (MKF), prokismal interfalengeal (PİF), el bilekleri ve metatarsofalengeal (MTF) eklemleri tutar. Diz, dirsek, ayak bilekleri ve kalça eklemleri daha az etkilenir. Servikal bölgede atlantoaksiyel eklem tutulumu tipiktir. Nadir olarak temporamandibüler ve krikoaritenoid gibi eklemler etkilenebilir. Hastalığın seyrine bağlı olarak kemik, kıkırdak ve tendonlarda hasara neden olur (16).

2.1.2 Epidemiyoloji

Romatoid artrit yaklaşık olarak erişkin popülasyonun %1'inde bulunmaktadır. Prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Avrupalı toplumlarda ve Kuzey Amerikalılar'da prevalans %0,5-%2 aralığında bulunmaktadır. Akdeniz ülkelerinde prevalans Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerine göre daha düşüktür (17,18). Aborjin yerlilerinden oluşan kalabalık bir grup ile yapılan çalışmada RA hastası saptanmamıştır (19). Bu bulgular genetik ve çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde birlikte etkili olabileceğini düşündürtmektedir (20).

Hastalık kadınlarda erkeklerden birkaç kat daha fazla görülür. Östrojenin immün sistem üzerine olan etkisi bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. Östrojen baskılayıcı T hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe eder ve yardımcı T lenfositlerinin

(CD^+4 hücreleri) fonskiyonlarını artırır. Sinovyal hücrelerde östrojen reseptörleri gösterilmiştir. Bu reseptörlerdeki polimorfik farklılıklar hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Hastalık 6. ve 7. dekadlarda pik yapar (21-23).

2.1.3 Etyoloji

Romatoid artritin nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak genetik, çevresel, hormonal ve enfeksiyöz etmenlerin hastalık gelişiminde risk faktörü oldukları düşünülmektedir.

Romatoid artrit ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genetik etkinin rolünü göstermektedir. Genel prevalans bazı topluluklarda, örneğin Arizona'daki Pima yerlilerinde % 5,3 gibi çok yüksek değere ulaşmaktadır. Bazı coğrafyalarda ise çok düşük rakamlara inmektedir (19,20). Farklı coğrafya ve ırklardaki bu prevalans farklılıkları çevresel ve genetik faktörlerin hastalık etyolojisinde önemli rol oynadıklarını gösterir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde birliktelik riski dizigotik ikizlere göre daha fazladır. Monozigotik ikizlerde bu birliktelik %12-15 olarak saptanmış olup dizigotik ikizlerde %3,5 olarak saptanmıştır (24,25).

Romatoid artrit ile major doku uyum kompleksi (MHC) molekülleri arasındaki ilişki bilinmektedir. Major doku uyum kompleksi genleri 6. kromozomun kısa kolunda yer alır. Bu genler kişilerin doku tipini belirler. Kodladığı proteinlere göre MHC-1, MHC-2 ve MHC-3 gibi farklı gruplara ayrılır. MHC-1 molekülü sitotoksik T lenfositlerine (CD^+8 hücresi) antijen sunar. MHC-2 molekülü ise CD^+4 hücrelerine antijen sunmaktadır. MHC-1 molekülleri tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunurken, MHC-2 molekülleri sadece B lenfositi, makrofaj, monosit ve dentritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin (ASH) yüzeyinde bulunmaktadır (26).

MHC-2 genlerinden olan HLA-DRB1 ile RA arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. HLA-DRB1 alt grubu olan HLA-DR4 molekülü ile

hastalığın şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (27,28). HLA-DR4 geni en az 22 allelden oluşmaktadır. Bu allellerden RA ile ilişkili bulunanların hepsinde benzer amino asit dizilimi gösteren bir bölge saptanmıştır. *Ortak epitop* olarak adlandırılan bu bölge DRB molekülünün 67–74. amino asitleri arasında bulunur.

Romatoid artrit bilindiği gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Premenapozal insidansın daha yüksek olması, menstrüel siklusun luteal fazında semptomların azalması, gebelikte hastalığın remisyona girmesi ve doğumu takiben hastalığın tekrar aktive olması hormonal faktörlerin hastalık üzerine etkisini kanıtlar (29).

Sigara RA gelişiminde çok önemli bir risk faktörüdür. Bir kohort çalışmada günde en az 25 adet sigara içen kadınların 20 yıl sonra RA gelişiminde hiç içmeyenlere göre 1,4 rölatif risk altında oldukları bulunmuştur (30).

Enfeksiyonlar RA etyolojisinde etkili olan bir diğer faktördür. *Proteus mirabilis, mikoplazma, Borrelia burgdorferi, E.coli, parvovirüsler* sorumlu tutulmaktadır, ancak yeterli kanıt henüz yoktur. Dişeti hastalığına neden olan *Porphyromonas gingivalis* ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Ortak epitop benzeri aminoasit diziliminin bulunması ve bu moleküler benzerlik ile sitrulinize peptitlere karşı antikor yapımının artmasına bağlı hastalık aktivasyonunun arttığı düşünülmektedir (31).

Viral ajanların da hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Viral ajanlara ait en iyi çalışmalar *Ebstein Barr virüsüne* (EBV) aittir. Romatoid artrit hastalarının özellikle ortak epitop taşıyanların çoğunluğunda sinovyal sıvılarda EBV DNA'sı saptanmıştır. Ortak epitop benzeri aminoasit diziliminin bulunması moleküler benzerlik yolu ile bu virüslerin RA gelişiminde rol oynadıklarını düşündürmektedir (32).

2.1.4 Patogenez

Romatoid artrit gelişiminde hem hücresel hem de hümoral immünite rol oynar. T lenfositleri hücresel immüniteden sorumludur ve spesifik antijeni eksprese eden hücrelere iki yol ile immünolojik yanıt oluşturur. CD^+8 hücreleri doğrudan ilgili hücreleri lizis yolu ile parçalar. CD^+4 hücreleri ise inflamasyonu tetikleyen sitokinler salgılayarak immün yanıt oluşturur.

CD^+4 ve CD^+8 hücreleri virüsler, bazı bakteri ve parazitler gibi hücre içi patojenlerin yok edilmesinden sorumludur. T lenfostileri ASH aracılığı ile immünolojik yanıt oluşturur. T lenfositleri kendilerine sırasıyla MHC-II ve MHC-I molekül bölümünde sunulan antijenlere yanıt verirler. CD^+8 hücreleri sitotoksik etkiye sahiptir. CD^+4 hücreleri ise sitokin salınımıyla immünolojik yanıt verir (33).

CD^+4 hücrelerinin en iyi bilinen üyeleri yardımcı T lenfositi-1 (Th1) ve yardımcı T lenfositi-2 (Th2) hücreleridir. Th1 sitokinler salgılayarak diğer bağışıklık hücrelerinin aktive olmasından sorumlu esas hücredir. Th2 ise alerjik ve paraziter hastalıklarda öneme sahiptir. Organizmada Th1 ve Th2 hücreleri arasında belirli bir denge mevcuttur. Otoimmün hastalıklarda bu denge Th1 lehine kaymaktadır (34). Romatid artrit Th1 ilişkili bir hastalıktır. Ancak son yıllarda Th17'nin proinflamatuar sitokinler aracılığı ile inflamasyona katkıda bulunduğu saptanmıştır (35).

İnterlökin-12 dendritik hücrelerden salınır ve Th0 hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını sağlar. Bu sitokinin IL-12 reseptörüne bağlanması ile transkripsiyon faktörü STAT4 aktive olur. İnterlökin-12 ayrıca NK hücrelerini uyararak interferon-gama (IFN-ɣ) salınımına neden olur. IFN-ɣ Th0 hücrelerinin farklılaşmasına katkı sağlar (36,37). Th1 hücreleri hem hücre içi enfeksiyonlarda hem de otoimmün patolojilerde kilit rol oynar. Başlıca sitokinleri TNF- *α,* IL-2 ve IFN-γ 'dır (34).

Th2 hücresinde yer alan STAT6 ve GATA3 transkripsiyon faktörleri IL-4 ile aktive olur. Parazitlere ve alerjenlere karşı meydana gelen immün yanıttan sorumlulardır (38).

Th17 farklılaşması IL-6, IL-1b ve TGF-β ile olur. Makrofaj ve dendritik hücre kaynaklı TGF-β, IL1b, IL-6, IL-21, IL-23 sitokinleri Th17 hücresinin farklılaşmasına ve düzenleyici T hücresinin (Treg) inhibisyonuna neden olur. Böylelikle denge inflamasyon yönüne kayar (39).

İnterlökin-23 doku hasarında önemli rol oynar ve Th17'nin çoğalması ve patojenitesi için gereklidir. Th17 tarafından salgılanan IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 proinflamatuar özellikte olan IL-6, IL-1 ve TNF-α salınımını indükler (40,41). Düzenleyici T hücreleri antiinflamatuar özelliğe sahip IL-10 salgılayarak inflamasyonu baskılar ve ayrıca TGF-β ve IL-35 salgılar (42).

Otoantijenlerin ve bunlara karşı oluşan otoantikorların olması hümoral immünitenin RA'daki önemini ortaya koyar. B hücre belirteci olan CD20' ye karşı anti-CD20 monoklonal antikorlar ile RA tedavisinde ciddi başarılar elde edilmiştir. Otoantikorlardan en iyi bilinenleri romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrülin peptid (ACPA)'dir. Bu antikorlar hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce serumda saptanabilir (43).

B lenfositleri ve plazma hücreleri hümoral immüniteden sorumludur. B lenfositleri plazma hücresine dönüşerek antikor salınımına neden olmaktadır. $CD^{+}4$ hücrelerinden salgılanan sitokinler B lenfositlerinin bölünmesini ve farklılaşmasını uyarırlar. T hücresi üzerindeki CD28 ile B hücresi üzerindeki B7'nin, T hücresi üzerindeki CD40L'nin B hücresi üzerindeki CD40 ile etkileşime girmesi gerekmektedir (44).

Peptidil arginin deaminaz (PAD) enzimi arginini sitruline dönüştürmektedir. Romatoid artritte sitrülin oluşumu artar. Ancak bu artış hastalığa spesifik değildir.

Örnek olarak sigara içmek sitrülinizasyonu artıran bir başka etkendir. Romatoid artritteki bu artıştan protein sitrulinizasyonu ve buna karşı oluşan anti-sitrulin otoantikorlarının yapımı sorumludur. Anti-sitrülin otoantikorların spesifitesi %97'dir (45). Romatoid artrit hastalarının sinovyal dokusunda strüline edilmiş proteinler saptanmıştır. Bu artış PAD enzim aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak sinovyal dokuda inflamasyon artar (46,47).

Sinovyal membran iki tabakalıdır. İç tabakadaki hücreler avasküler olup sinovyal sıvının üretiminden sorumludur. İç tabakada tip A ve tip B sinoviyositleri olmak üzere iki temel hücre tipi vardır. Tip A sinoviyositler kemik iliğinden köken alıp doku makrofajı karakterindedir. Fagositoz, antijen sunumu, inflamatuar sitokinlerin salınımı, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi ve sekresyonu, doku yıkımına neden olan enzimlerin üretimi gibi görevleri vardır. Tip B sinoviyositleri mezenkimal kökenli olup, fibroblast karakterindedir. Matriks metalloproteinaz, sitokinler, uridin difosfoglukoz dehidrogenaz enzim, araşidonik asit metabolitleri gibi birçok inflamatuar ve yıkım mediyatörlerini sentezleyebilirler. Dış tabakada kan damarları ve fibroblastlar bulunur (48).

Romatoid artrit hastalarının sinoviyal tabakaları ödemli ve kalındır. Erken dönemde Tip B hücreleri hiperplazi ile çoğalır, Tip A hücreleri ise kemik iliğinden göç ederler. Sonuç olarak sinovyumda kalınlaşma meydana gelir. Ayrıca anjiogenezis ile vaskülaritede artış meydana gelir (49,50).

Eklem aralığında çoğalan T hücreleri IFN-γ ve IL-17 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını sağlarlar. Bu sitokinler diğer inflamatuar hücrelerin eklem aralığına göçünü hızlandırır. T hücrelerinde HLA-DR ve CD27 ekspresyonu artar. B hücreleri ortamda çoğalır ve sinovyal antikor üretimi artar. T hücresinin aktive olması için gerekli olan CD28 ve CD40L ekspresyonu da artar. Bu artış güçlü bir inflamatuar sitokin olan IL-1 üretimini artırır (51,52).

Artmış hücresel infiltrasyon sonucu sinovit meydana gelir. İlk olarak lokal proliferasyon, daha sonra aktive olmuş hücrelerden salınan sitokinler, endotel

aktivasyonu ve artan adhezyon molekülleri ile hücre migrasyonu başlar. Lokal hipoksiye bağlı anjioneogenez uyarılır. Angioneogenez sonucu artan vaskülerite erken dönem sinovitin bulgusudur. Ardından fibroblastların aktive olması inflamatuar dokunun yapılanmasını sağlar. Sinovit başladıktan sonra inflamasyon kendini tetikler. T lenfositleri, monositler ve sinoviyositler aktive olarak IL-1, IL-6, TNF-α ve INF-γ salınımına neden olurlar (53-55).

T hücre kaynaklı sitokinler ile makrofaj ve nötrofiller gibi inflamatuar hücreler eklem aralığına göç ederler. Makrofajlar IL-1 ve TNF-α gibi sitokinler üretir. TNF-α inflamatuar süreçte çok önemli rol oynar. Sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve anjioneogenezi uyarır (56,57). Düzenleyici T hücrelerini baskılar ve ağrı oluşumunu tetikler. Ayrıca makrofajlar eklem kıkırdağında hasara neden olan oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO), matriks metalloproteinaz ve prostaglandin (PG) olmak üzere çeşitli moleküllerin serbestleşmesini sağlarlar (58). Ayrıca makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) osteoklast oluşumunu sağlayan önemli bir sitokindir.

Romatoid artrit sinovyal dokuyu, kıkırdağı, kemiği ve tendonları etkileyen sistemik bir hastalıktır. Erken dönemde doku ödemi, artmış anjioneogenez ve iç tabakada yer alan hücrelerde hiperplazi gelişir ve sinovyal kalınlaşma meydana gelir. İnflamasyonun devam etmesi ile dış tabaka hücreleri de çoğalır. Hipeplaziye ek olarak sinoviyumda villöz kalınlaşmalar meydana gelir. Bu kalınlaşmanın neticesinde pannus dokusu oluşur. Pannus dokusu kıkırdak ile kemiğin birleşim yerinde etkilidir. Sinoviyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarına neden olurlar.

Tip B hücrelerinden salınan metalloproteinazların (kollajenaz-1, kollajenaz-2, stromelysin) ve A ve B tipi hücrelerden ortak salınan serin, sistin ve ortamdaki IL-1β, TNF-α ve IL-6'nın etkisi ile kıkırdak hasarı meydana gelir. IL-1β ve TNF-α metalloproteinazların güçlü aktivatörleridir. Matrix metalloproteinaz-3 (MMP-3) kıkırdak hasarında kilit rol oynar. MMP-3 geninde homozigot

polimorfizmi olan hastalarda kıkırdak erozyonu erken olup, radyolojik progresyon hızlı seyreder (59,60).

Romatoid artritte inflamatuar sitokinlerin etkisiyle osteoklastların migrasyonu, maturasyon hızları ve aktiviteleri artmaktadır. Osteoklastın farklılaşması için gerekli olan *reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand* (RANKL), IL-1 ve TNF-α inflamasyon gözlenen sinovyumda bulunmaktadır. RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli rol oynar. TNF-α inflamatuar sahada osteoklastların sayıca çoğalmasını, osteoblastların ise apopitozunu arttırarak kemik hasarına neden olmaktadır. Hem IL-1 hem de TNF-α RANKL üretimini artırır. Osteoblastların azalması ve osteoklastların sayıca ve fonksiyonel olarak artışı yeni kemik oluşumunu engeller ve sonuç olarak kemik rezorbsiyonu artar (61).

Proliferasyon meydana gelen sinovyal dokunun invazyonu ve inflamatuar hücreler tarafından salınan yıkıcı enzimlerin etkisi ile tendonların matriks yapıları bozulur. Böylelikle tendonların fonksiyonları bozulur. Yapısı bozulan ve zayıflayan tendonlar spontan olarak rüptüre olabilirler (62).

2.1.5 Tanı

Romatoid artrit hızlı seyreden ve erozyona neden olan bir hastalık olduğu için 1987 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerinin klinik olarak oturması geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır. Bu nedenle Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) erken tanı ve tedavi amacı ile 2010 yılında yeni sınıflandırma kriterleri belirlemişlerdir (63).

Bu yeni sınıflandırma kriterleri eklem tutulumu, seroloji, akut faz reaktanları ve süre olmak üzere dört kategoriden oluşmaktadır. Her kategori kendi içinde puanlanır. Romatoid artrit tanısı için toplam skor 6 puan ve üzerinde olmalıdır.

Tablo 2.1. ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

	Skor
Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	**0**
2-10 büyük eklem	**1**
1-3 küçük eklem	**2**
4-10 küçük eklem	**3**
>10 eklem (en az bir küçük eklem)	**5**
Seroloji	
Negatif RF ve anti-CCP	**0**
Düşük titrede pozitif RF veya anti-CCP	**2**
Yüksek titrede pozitif RF veya anti-CCP	**3**
Akut faz yanıtları	
Normal CRP ve ESR	**0**
Yüksek CRP veya ESR	**2**
Semptom süresi	
<6 hafta	**0**
≥6 hafta	**1**

Tanı koymak için sabah tutukluğu, romatoid nodül varlığı ve radyolojik bulgu artık gerekmemektedir. Yeni tanı kriterlerinde laboratuar bulguları önem kazanmıştır. Romatoid artrit düşündüren her hastadan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), RF ve ACPA istenmelidir.

Romatoid faktör (RF) Ig G'nin Fc bölümüne karşı gelişmiş antikorlardır ve hastaların %80'inde pozitif olarak saptanır. Romatoid artrite spesifik olmayan bu antikor hastalığın prognozu ve sistemik tutulum ile ilişkilidir. Viral hepatitler, tüberküloz, endokardit, birçok bağ doku hastalığı ve lenfoma gibi bazı maligniteler RF pozitifliğine neden olabilir. Vaskülit ve romatoid nodül gibi tutulumlar RF pozitif hastalarda daha sık gözlenir ve hastalığın kötü seyretmesi ile ilişkilidir. Ancak hastalığın aktivasyonu ile korelasyon göstermez (64).

Anti-sitrik sitrülin peptid normalde peptid veya proteinlerde bulunmayan, sitrulin amino asiti içeren, sirküler bir peptide karşı oluşmuş Ig G tipi bir immün proteindir. Sinovyumdaki sitrülinli proteinler, otoimmün yanıtın en önemli hedeflerindendir. Romatoid artrit bulgularından yıllar önce ACPA düzeyi kanda pozitif saptanabilir. Romatoid artrit için spesifitesi ve sensivitesi %90'nın üzerindedir. Erken dönem artritte RF negatif iken ACPA pozitif saptanabilir. ACPA varlığı prognozu etkiler ve titrasyonu hastalığın aktivasyonu ile pozitif korelasyon gösterir (65).

Eritrosit sedimantasyon hızı, akut faz proteinlerindeki artışı ve buna bağlı inflamasyonun şiddetini gösteren bir testtir. Anemi, yaş ve cinsiyet gibi birçok faktörden etkilenir. Hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir (66).

C-reaktif protein önemli bir akut faz reaktanı olup inflamasyon durumunda 6 saat gibi kısa bir sürede serumda yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca serum düzeyi hızla normale döner (67). Eritrosit sayısı, yaş ve cinsiyetten etkilenmemesi ESR'ye üstünlükleridir.

2.1.6 Klinik Bulgular

Romatoid artrit simetrik ve poliartiküler tutulum yapar. En sık MKF, PİF ve el bileği eklemleri tutulur. Distal interfalangeal eklem (DİF) tutulumu beklenmez. Diz, dirsek, kalça ve ayak bileği gibi büyük eklemler daha az etkilenir (68).

El bileğinin ekstansör yüzünde tenosinovite bağlı gelişen şişlik hastalığın ilk bulgusu olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda ilerleyen dönemde eklem hasarına bağlı ulnar deviasyon, MKF subluksasyonu, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri meydana gelebilir (69). El bileğinde ekstansiyon kısıtlılığı ve tendon rüptürü gelişebilir. Tanı ve prognozda önemli olan subkutan nodüller en sık dirseklerde görülür (70).

Torakal ve lomber vertebra tutulumu beklenmez. Ancak servikal tutulum sıktır. Özellikle atlantoaksiyel eklem tutulumuna bağlı subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyel subluksasyon boyun ağrıs, nörolojik defisit ve hatta ani ölüm ile sonuçlanabilir (71).

Temporamandibuler eklem tutulumuna bağlı ağrı, kladikasyo ve açılma kusuru meydana gelebilir. Krikoaritenoid eklem kıkırdağının tutulumu ses kısıklığına neden olabilir. Orta kulak kemikleri etkilenirse işitme kaybı gelişebilir (72). Dizde sinovyal sıvı popliteal fossaya uzanarak şişlik oluşumuna neden olabilir. Baker kisti denilen bu şişlik dizin popliteal yüzünde sert bir yapıdadır (73).

Romatoid artrit hastalarının %15-20'sinde hastalık ayak tutulumu ile başlar. Hastalık boyunca ayak tutulum oranı yaklaşık %90'dır. Ön ayak tutulumu tipiktir. Metatarsofalangeal eklemlerin tutulumuna bağlı subluksasyon, halluks valgus, lateral deviasyon ve çekiç parmak deformiteleri meydana gelebilir. Posterior tibial sinirin sıkışması sonucu ayak tabanında yanma ve karıncalanma ile presente olan tarsal tünel sendromu gelişebilir (74).

Romatoid artrit ön planda eklem tutulumu ile seyretmesine rağmen eklem dışı tutulum yapabilmesi nedeniyle sistemik bir hastalıktır. Mortaliteyi belirleyen eklem dışı tutulumdur. Sigara içiciliği ve RF pozitifliği sistemik tutulum için risk faktörleridir (75,76).

Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %30'unda subkutan yerleşimli romatoid nodül bulunur. RF pozitif hastalarda daha sıktır ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Küçük damar vaskülitine bağlı meydana gelir ve başta dirsekler olmak üzere aşil tendonu, sakral ve oksipital bölgeler en sık yerleşim yerleridir. Medikal tedavi ile nodüllerin sayı ve boyutlarında gerileme olmasına rağmen ters olarak metotreksat (MTX) nodüllerin büyümesine neden olabilir (77).

Eklem dışı en sık tutulan organlardan biri akciğerlerdir. Pulmoner tutulum hem hastalığın kendi aktivitesine hem de kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. En sık görülen iki tutulum plörezi ve interstisyel akciğer hastalığıdır. İntertisyel akciğer hastalığında lenfositik infiltrasyona bağlı peribronşiyoler foliküller oluşur. İlerleyen dönemde kistik değişiklikler ve bal peteği görünümü meydana gelir.

Hastalığa bağlı plörezi gelişimi sık olmasına rağmen çoğunlukla asemptomatik seyir gösterir. Plevral sıvı incelemesinde hücre sayısı 5000'den azdır ve lenfosit hakimiyeti söz konusudur. Romatoid artrite bağlı plörezi nadiren tedavi gerektirir (78,79). Daha nadir olarak nodüler akciğer hastalığı ve obliteratif bronşiolit gelişebilir. Pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir. Ancak kavitasyon ve fistül oluşumuna neden olabilir. Obliteratif bronşiolit ise yüksek mortaliteye sahip bir tablodur (74). Romatoid artrit hastalarında meydana gelen oküler tutulumlar başta keratokonjunktivitis sikka olmak üzere episklerit, sklerit ve üveittir (80).

Vaskülit hastalığın nadir görülen geç dönem komplikasyonlarından biridir. Yüksek RF titresi ve romatoid nodül varlığı vaskülit için risk faktörleridir. Romatoid vaskülit genellikle alt ekstremite yerleşimli derin ve ülsere cilt lezyonları ile presente olur. Söz konusu olan asıl patoloji orta boy damarların vaskülitidir. Deriden başka periferik sinir, göz ve iç organlarda vaskülite bağlı tutulum gelişebilir (81,82).

Romatoid artrit hastalarında TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin eritropoezi baskılaması ile kronik hastalık anemisi meydana gelir. Ek olarak tedavide kullanılan ajanlar da kemik iliğini baskılayıcı özelliğe sahiptir. Ayrıca bir akut faz reaktanı olan hepsidin molekülü sitokin ilişkili anemi oluşumunda rol oynar. (83,84). Hastalık aktivitesine bağlı reaktif trombositoz gelişimi tromboza yatkınlığa neden olmaz. Ayrıca steroid kullanımına bağlı lökositoz RA hastalarında sık görülen hemotolojik bulgulardan biridir (85,86).

Romatoid artrit hastalarında %1 oranında Felty sendromu gelişir. Klasik triadı RA, splenomegali ve nötropenidir. Seropozitif ve romatoid nodül bulunan hastalarda daha sık oluşur. Bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati ve trombositopeni görülebilir. Felty sendromu gelişen hastalarda tipik olarak ESR çok yüksektir (87).

Primer renal tutulum nadirdir. Membranöz glomerulonefrit gelişebilir. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların tamamına yakını renal fonksiyonları olumsuz yönde etkiler. Serum amiloid protein A birikimine bağlı sekonder amiloidoz gelişebilir ve tipik olarak proteinüri ile presente olur (88).

Romatoid artritte kalp tutulumu granülomatöz inflamasyon ve vaskülite bağlıdır. En sık perikardit görülür ve genellikle asemptomatiktir. Kardiyak tamponad ve konstrüktif perikardit gelişimi nadirdir. Miyokard yerleşimli romatoid nodüller iletim bloklarına ve valvüler yerleşimli nodüller ise kapak disfonksiyonlarına neden olabilir (89).

Romatoid artrit sekonder osteoporoz nedenidir. Bu durum inflamasyon gözlenen sinovyal dokudan salınan sitokinlere, hastalığın neden olduğu immobilizasyona ve kullanılan medikal ajanlara bağlıdır.

2.1.7 Radyolojik Bulgular

Romatoid artrit yumuşak dokuları tutabilen, eklemlerde destrüksiyona neden olabilen eroziv ve progresif bir hastalıktır. İleri evre hastalarda radyolojik bulgular belirgindir. 1987 ACR tanı kriterlerinde radyolojik bulgular yer almaktadır. Ancak tanıda radyolojik bulguların ortaya çıkmasını beklemek hastalığın ilerlemesine, yani tedavinin gecikmesine neden olacağı için 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerinde radyolojik bulgulara yer verilmemiştir.

Başta konvansiyonel radyografi olmak üzere ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve kemik sintigrafisi RA hastalarında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Erken evre hastalarda konvansiyonel radyografi bulguları genellikle normaldir. Yumuşak doku şişlikleri ve periartiküler osteopeni görülebilir (90).

Yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz, eklem aralığında daralma ve eklem aralığında erozyon erken evre bulgulardır. Kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, ulnar deviasyon, subluksasyon gibi deformiteler geç evre bulgulardır.

Erken evre değişikleri göstermede MR çok duyarlıdır. USG ise özellikle inflamasyonun boyutunu ve dokudaki inflamatuar değişiklikleri gösterir. Eklemler, bursa ve tendon kılıflarındaki sıvı USG ile saptanabilir ve entezopati de değerlendirilebilir (91).

2.1.8 Tedavi

Romatoid artritte tedavinin amacı hastaların ağrı, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalarını azaltmak ve ortadan kaldırmak, yaşam kalitesini arttırmak ve eklem harabiyeti gibi komplikasyonları önlemektir.

Hastaları RA hakkında bilgilendirmek, eklem hareket açıklığını korumak ve şiş olan eklemin istirahatini sağlamak şarttır. Ek olarak kas atrofilerini ve deformite gelişimini önleme amacı ile fizik tedavi yöntemlerini kullanmak ve hastayı rehabilitasyon programına almak gereklidir. Hastalığı kontrol altına almak için kullanılan medikal ajanlar non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARDs) ve biyolojik ajanlardır.

Romatoid artrit tedavi edilmediği takdirde hızla eklem hasarına ve geri dönüşümsüz deformitelere neden olmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi

çok önemlidir. Romatoid artrit düşünülen bir hastada hiç vakit kaybetmeksizin DMARD tedavisine başlanmalı ve en geç 6 ay içinde düşük hastalık aktivitesinin sağlanması amaçlanmalıdır (92).

Non-Steroid Antiinflamatuar İlaçlar:

Romatoid artrit tedavisinde ağrıyı azaltmak ve inflamasyonu baskılamak amacı ile kullanılan NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek araşidonik asitin prostaglandinlere dönüşümünü engeller. Ancak eklem destrüksiyonunu engelleyemezler ve hastalığın ilerlemesini durduramazlar. Bu nedenle tek başına kullanımları söz konusu değildir (93).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler çok güçlü anti-inflamatuar etkinliğe sahip ajanlardır. Ağrı ve şişlik gibi semptomları kısa sürede kontrol altına alabilirler. Bu nedenle aktif artrit tablousuna sahip hastalarda DMARD tedavisi etkisini göstermeye başlayana kadar akut alevlenmeyi kontrol altına alırlar. Uzun dönemde radyolojik hasarın ilerlemesini azalttığını gösteren çalışmalar bu ajanların hastalık modifiye edici özelliğe sahip olduklarını gösterir (94).

Ancak steroid kullanımına bağlı çok sayıda yan etki ortaya çıkabilmektedir. Hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi, osteoporoz, gastrik ülser, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın baskılanması ve katarakt gibi pekçok komplikasyon meydana gelebilir. Bu nedenle DMARDs'ın etkisi ortaya çıktıktan ve hastalık aktivitesi azaldıktan sonra kortikosteroid dozu azaltılarak kesilmelidir. (95).

Metotreksat:

Metotreksat (MTX) RA tedavisinde en sık kullanılan hastalık modifiye edici ajandır. Folik asit antagonistidir ve deoksiribonükleik asit (DNA) yapımını inhibe

eder. Eklem hasarını engeller ve antiinflamatuar etkinlik gösterir. Tek başına veya diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılabilir (96). İmmunsupresif bir ajan olmasına rağmen RA hastalarında güvenli olarak uzun süre kullanılabilir. Haftada tek doz olarak kullanılır ve başlangıç dozu 7,5-10 mg/haftadır. Etkisi 2-4 hafta içerisinde başlar ve yeterli yanıt alınıncaya kadar haftalık dozu 25 mg'a kadar çıkarılabilir. Oral veya parenteral kullanımı mevcuttur. Yan etkileri bulantı, kusma, kemik iliği supresyonu, akciğer ve karaciğer toksisitesidir. Yan etki oluşumunu azaltmak amacıyla folik asit kullanımı gereklidir. Tedavi süresince hemogram, aspartat transaminaz (AST), alanin trasnaminaz (ALT) ve kreatinin gibi karaciğer ve renal fonksiyon testleri rutin olarak yapılmalıdır (97).

Sulfasalazin:

Günlük idame dozu 2 gram'dır. Sıklıkla kombine olarak kullanılır. Gastrointestinal yakınmalar, deri döküntüsü, kemik iliği supresyonu ve geri dönüşümlü azospermi bilinen yan etkileridir (98).

Hidroksiklorokin:

Hidroksiklorokinin (HQ) nötrofillerin kemotaksisini durdurur, fagositozu inhibe eder ve immün kompleks oluşumunu engeller. Günlük doz 200-400 miligramdır. Tek başına kullanımı yaygın değildir. En sık MTX ile kombine kullanılır. İyi tolere edilmesine rağmen deri döküntüsü, baş ağrısı ve retinopati gibi yan etkileri vardır. En ciddi yan etkisi makula toksisitesidir. Genellikle uzun süreli ve yüksek doz kullanımda ortaya çıkar. Bu nedenle hidroksiklorokin kullanan hastalara başlangıçta ve ilacı kullandığı süre boyunca her 12 ayda bir görme alanı muayenesi yapılmalıdır (99).

Leflunamid:

Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro-oratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrerelerinin proliferasyonunu önler. Oral alımdan sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür.

Leflunamid kullanımının hastalık aktivitesini azalttığı ve radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığı kanıtlanmıştır. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerekir. Günlük idame dozu 10-20 miligramdır. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Ayrıca teratojenik bir ilaçtır. İlacın yarılanma ömrü çok uzun olduğu için ilacı bıraktıktan sonra en az iki yıl süre ile gebe kalınmamalı veya kolestiramin ile arınma protokolü uygulanmalıdır. Bu nedenle doğurgan çağdaki kadınların kullanması genellikle önerilmez (100).

Biyolojik Ajanlar:

Anti-TNF etki gösteren etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab, IL-1'e karşı geliştirilmiş anakinra, anti CD20 pozitif B hücrelerine karşı etki gösteren rituksimab, T hücre aktivasyonunu baskılayan abatacept, IL-6 reseptörüne karşı geliştirilen tocilizumab ve JAK inhibitörü olan tofacitinib günümüzde kullanılan biyolojik ajanlardır.

Romatoid artrit gelişiminde ve ilerlemesinde etkili ana sitokinlerden biri olan TNF-α'nın bloke edilmesi inflamasyonu baskılar, bulgu ve semptomları azaltır, erozyonu durdurarak eklem hasarının ilerlemesini engeller ve fonksiyonel iyileşme sağlar. Yüksek maliyete sahip ilaçlardır. Ancak hızlı ve dramatik iyileşme sağlarlar. Cilt reaksiyonları, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilir. Biyolojik ajanların kullanımına bağlı tüberküloz reaktivasyonu, lenfoproliferatif hastalık ve demiyelinizan hastalık gelişimi korkulan komplikasyonlardır. Bu nedenle anti-TNF planlanan tüm hastalara tüberküloz taraması amacı ile akciğer grafisi çekilir ve PPD testi yapılır. Gerekirse 9 ay süre ile izoniazid profilaksisi uygulanır.

Biyolojik ajanlara ne zaman başlanmalı sorusuna verilebilecek kesin bir cevap yoktur. En az 6 ay süreli kombine DMARD tedavisine rağmen yüksek hastalık aktivitesi ve hızlı progresyon gözlenen RA hastalarında biyolojik ajan tedavisine başlanmalıdır (93).

Etanercept:

Çözünür TNF reseptör füzyon proteinidir. Hücrenin parçalanmasına neden olmaz. TNF-α molekülüne bağlanarak TNF reseptörüne bağlanmayı engeller. Ortalama yarı ömrü 4-12 gündür. Önerilen tedavi protokolü haftada 2 kez 25 mg veya haftada 1 kez 50 mg subkutan uygulama dozudur (101).

İnfliksimab:

Kimerik bir anti-TNF monoklonal antikorudur. Antikor aracılı hücresel sitotoksisite ile TNF üreten hücreleri parçalar. Ortalama yarı ömrü 8-10 gündür. Tedavi protokolü 0. 2. 6. haftalarda ve daha sonra 8 haftada bir 3-5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon yapılır (102).

Adalimumab:

İnsan monoklonal antikorudur. Rekombinant insan monoklonal antikorun en önemli özelliği daha az immünojenik olmasıdır. 14 günde bir 40 mg dozunda subkutan uygulanır (103).

Golimumab:

İnsan monoklonal antikorudur. Ayda bir 50 mg dozunda subkutan uygulanır (103).

Sertolizumab:

İnsan monoklonal antikorudur. Diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak Fc parçası içermez. Kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücresel sitotoksisite veya apoptozise yol açmaz (103).

Anakinra:

İnsan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. T lenfosit, sinovyal hücreler ve kondrositlerdeki IL-1 reseptörlerini yüksek afinite ile bağlayarak IL-1'in tüm proinflamatuar özelliklerini inhibe eder (103).

Tocilizumab:

Anti-human IL-6 reseptör monoklonal antikorudur. En sık yan etkilerinden biri lipid profilini değiştirmesi ve aterosklerozu hızlandırmasıdır (104).

Rituksimab:

Anti-CD 20 kimerik monoklonal antikorudur. B hücrelerinde belirgin azalmaya neden olur. Anti-TNF ajanlara dirençli veya anti-TNF kullanımının kontrendike olduğu vakalarda tercih edilir (105).

Prognoz:

Hastalığın seyri değişkendir. Remisyon ve alevlenmelerle giden hafif-orta şiddette bir hastalık seyri yanında şiddetli eklem tutulumu gösteren ve ilerleyici eklem hasarına yol açan bir seyir de görülebilmektedir. Hastalığın ilk iki yılında radyolojik değişiklikler başlayacağından hastaların erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir.

Yeni tanı alan veya erken dönem RA hastalarında kötü prognostik faktörler araştırılmalıdır. Prognostik faktörlerin tanımlanması hastanın erken ve agresif

tedaviye ihtiyacını göstererek hastalığın sınırlanmasını sağlayacaktır. Ayrıca daha iyi prognozlu hastaların gereksiz ilaç alması önlenerek hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenmiş olacaktır.

2008 ACR önerilerinin 2012'de yayınlanan güncel halinde fonksiyonel kısıtlanma, RF ve anti-CCP pozitifliği, romatoid nodül ve vaskülit gibi eklem dışı tutulumlar ve radyografi ile ortaya konulabilen kemik erozyonlarının olması kötü prognostik faktörler olarak sıralanmıştır (106).

2.2 Aterosklerozun İnflamasyon ile İlişkisi

Antijen sunan hücreler (ASH) tarafından sunulan antijenler T hücrelerini aktive eder. Aktif T hücreleri makrofajları ve vasküler hücreleri uyararak başta IFN-ɣ olmak üzere proinflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler. $CD^{+}8$ hücreleri tarafından salınan IL-10 ve TGF-β gibi anti-inflamatuar sitokinler inflamatuar süreci dengeler. B hücreleri inhibitör antikor üreterek ateroskleroz gelişimini baskılar. Üretilen antikor okside LDL yapısından bulunan fosforilkolini tanır.

CD40 ligandı bir immüniteyi düzenleyen bir moleküldür ve CD40 ile birlikte makrofaj, T hücreleri, endotel ve aterom plağındaki düz kas hücreleri tarafından eksprese edilebilir. Bu ateroskleroz gelişiminde immün sistemin rolünü ortaya koyan başka bir kanıttır (107).

Aterom plağındaki T hücrelerinin çoğu makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan Th1 hücreleridir. Bu hücrelerin salgıladığı en önemli sitokin IFN-ɣ'dır. Makrofajları aktive ederek fagositozu artırır. Ayrıca TNF-α ve IL-1 gibi inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarır ve proteolitik enzimler aracılığı ile NO radikali oluşturur.

İnflamatuar sitokinlerin uyarısı ile IL-6 salınır. IL-6 karaciğerde CRP, serum amiloid A ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini artırır. Bu sitokinler

inflamatuar süreçlerin yanı sıra enfekte dokulardan ve metabolik sendroma sahip hastalarda yağ dokusundan da salınır. Bütün bu sitokin aktivitesi sonucu ateroskleroz hızlanır.

Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan bir başka molekül serbest oksijen radikalleridir. Düz kas hücreleri, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve lökositler tarafından salınırlar. Okside LDL gen transkripsiyonu, matriks metalloproteinaz üretimi doku faktörü oluşumu, NO salınımının engellenmesi ve düz kas hücre apopitozuna yatkınlık oluşturulması gibi aterojenik mekanizmaların devreye girmesini sağlar (108,109).

2.3 Aterosklerozun İnflamasyon Belirteçleri ile İlişkisi

Artmış serum CRP düzeyi endotel disfonksiyonu ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Aterosklerozda artan diğer belirteçler fibrinojen, IL-7, IL-8 ve CD40 ligandıdır. CRP düzeyleri koroner tromboza bağlı meydana gelen unstabil angina pektoriste artarken, sadece vazospazm gözlenen variant anginada değişmez. Sonuç olarak akut koroner sendromlu hastalarda CRP artışının nedeni iskemi değildir. Bu artışa neden olan koroner arterlerdeki inflamasyondur (110). Aynı zamanda aktif T hücre sayısı artar. Bu bilgiler koroner arterlerdeki inflamasyonun akut koroner sendromu tetiklediğini göstermektedir (107).

Kararlı haldeki plaklarda inflamasyon azdır. Ancak akut koroner sendroma neden olan aktif plaklarda artmış inflamasyon söz konusudur. Bu plaklardan inflamatuar mediyatörler salınır. Sağlıklı kişilerde CRP serum düzeyindeki artış koroner arter hastalığı bağımsız risk faktörlerinden biridir (107). Ek olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve ICAM-1, VCAM-1 gibi adhezyon moleküllerinde artış gözlenebilir (111).

2.4 Aterosklerozun Romatoid Artrit ile İlişkisi

Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar RA'da başlıca ölüm nedenleridir. Yapılan çalışmalar RA hastalarında klasik risk faktörlerine ek olarak başka faktörlerin olduğunu göstermektedir. İnflamasyon belirteçlerinin yüksek olması koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörüdür. İnflamasyonun aterojenik etkisi, aterom plağının yapısındaki hücreler ve plakta meydana gelen erozyon ile RA'daki sinovyal doku inflamasyonu arasında benzerlikler vardır.

Romatoid artrit hastalarında CRP önemli bir inflamatuar belirteçtir ve hem tanıda hem de takipte kullanılır. Ancak kardiyovasküler hastalıklar için aynı şeyi söylemek mümkün değildir. Yapılan çalışmalar aterom plakların kalınlığı ile inflamatuar belirteçler arasında paralellik olmadığını göstermiştir. Yaş, sigara ve yağ birikimi gibi faktörlerin bu belirteçler ile ilişkisi daha fazladır. Yağ birikiminin sistemik inflamatuar yükün 1/3'ünden sorumlu olduğu yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Yani dolaşımdaki sitokinler ve CRP gibi belirteçler sadece damar duvarındaki inflamasyondan kaynaklanmaz. Aynı zamanda diğer dokulardan da kaynaklanır (112,113).

Romatoid artritte artmış olan KAH riskinin sadece klasik risk faktörleri ile açıklanamaması ve romatoid artrit tedavisi ile endotel fonksiyonu ve lipid profilinde düzelme meydana gelmesi gibi bulgular RA ile KAH arasındaki ilişkiyi gösteren bulgulardan birkaçıdır (114).

Romatoid artritte sinovyal dokudan sistemik dolaşıma salınan inflamatuar sitokinler yağ, kemik, kas, karaciğer ve damar endoteline etki ederek ateroskleroz gelişimine neden olan değişiklikler meydana getirirler. İnsülin direnci, dislipidemi ve endotel disfonksiyonu bu değişikliklerden bazılarıdır (115,116).

Düşük total ve HDL kolesterol ve yüksek trigliserid RA hastalarının klasik lipid profilidir. Bu diğer inflamatuar hastalıklarda gözlenen profil ile uyumludur.

CRP gibi inflamatuar belirteçler ile HDL düzeyi arasında ters ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (117).

E-selektin, L-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri RA hastalarında inflamasyon belirteçleri ile koreledir. Romatoid artrit tedavisi ile bu moleküllerin konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır. Endotel hasarı ile ilişkili mikroalbüminüri artmış CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (118).

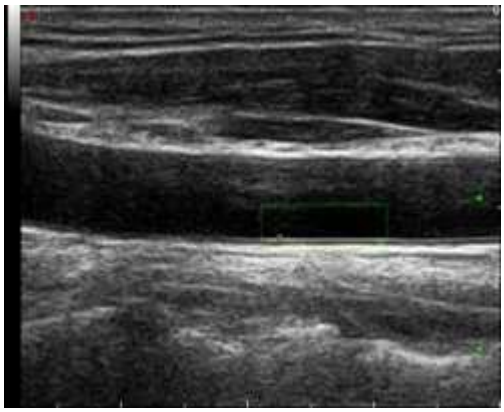
2.5 Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Klinik Önemi

Ateroskleroz tüm arteryel sistemi etkileyen diffüz bir hastalıktır. Herhangi bir arterdeki aterosklerotik değişiklikler tüm arteryel sistem hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Benzer laminar akım özelliğine sahip olmaları nedeniyle karotis ve femoral arterdeki aterosklerotik değişikliklerin saptanması ile koroner arterler hakkında fikir sahibi olunabilir.

Karotis İMK iyi bir ateroskleroz göstergesidir. İntima-media kalınlığındaki artış miyokard enfarktüsü ve inme gibi ateroskleroz nedenli tıkayıcı arter hastalıkları için bir risk faktörüdür. Bu nedenle karotis İMK ölçümü KAH değerlendirmesinde kabul görmüştür. Koroner arter hastalığına ait bulgu ve semptomlar ciddi aterosklerotik lezyonlar geliştikten sonra ortaya çıkar. Bu nedenle erken dönem aterosklerotik değişikliklerin tespit edilmesi karotis İMK ölçümü ile mümkündür.

Karotis intima-media kalınlığının B-mod USG ile ölçümü aterosklerozun tanısında kullanılan duyarlı ve invaziv olmayan bir yöntemdir. İki boyutlu görüntüleme ile damar ön ve arka duvarı ve lümen ayırt edilebilir (119,120). Karotis arter duvarında intima ve adventisya tabakalarının arasında görülen hipoekoik katman media tabakasıdır. İntima ve adventisya tabakaları ise hiperekoiktir. Arka duvarda karotis İMK ölçümünde sonografi ile histoloji arasında uyum vardır. Hiperekoik bölgelerin üst sınırları, öncül sınır olarak adlandırılır. Arka

duvarda lümen ile intima geçişi ilk hiperekoik bölgenin, media ile adventisya geçişi ise ikinci hiperekoik bölgenin öncül sınırıdır. İntima-media kalınlığı hesaplanırken bu öncül sınırların ölçülmesi önerilir (121,122).



Şekil 2.1 Duvarların ve Lümenin Sonografik Görüntüsü

Karotis intima-media kalınlığının ortalama değeri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir. Karotis İMK değerindeki artış yaş, diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Angina pektoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı ile karotis İMK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu nedenle ateroskleroza bağlı tıkayıcı arter hastalıklarının öngörülmesi amacı ile kullanılmaktadır (123,124).

2.6 High Mobility Group Box-1 Protein

2.6.1 Görevi

High mobility group box-1 kromatin organizasyonunda önemli yapısal görevleri olan bir kromozomal protein olarak üç dekad öncesinde izole edilmiştir (125). HMGB1 transkripsiyon, replikasyon ve rekombinasyonun yanı sıra p53, steroid hormon reseptörleri ve Hox proteinlerinin aktivasyonu dahil çok sayıda nükleer görevi kolaylaştırır (126).

High mobility group box-1 25 kDA ağırlığında, tek zincirli bir polipeptittir. İki adet DNA bağlama bölgesi (HMG box A ve B) ve bir adet negatif yüklü C ucuna sahiptir (127,128). İntranükleer HMGB1, DNA replikasyonu, trankripsiyonu, rekombinasyonu ve tamirinin yanısıra nükleozom oluşumunda ve steroid hormon reseptörlerinin ve glukokortikoid reseptörlerin transkripsiyonel aktivitelerinin düzenlenmesine katılan bir nükleer DNA şaperonudur (129,130). Box A ve Box B'nin her ikisi birden DNA'nın çift zincir katlanma ve distorsiyonuna katılır. C terminal asidik ucun HMGB1'in efferositozis üzerine negatif etkilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (131).

1999 yılında Wang'in sepsisin ilerleyişi konulu çalışmasında HMGB1 potansiyel geç sitokin olarak tanımlanmıştır (132). Ekstrasellüler HMGB1 protein endojen hasar ile ilişkilidir. Artrit, akut akciğer hasarı, greft reddi, iskemik reperfüzyon hasarı ve otoimmün karaciğer hasarı gibi pek çok inflamatuar hastalığın patogenezinde yer alır ve proinflamatuar mediyatör olarak işlev görür (133). Ek olarak HMGB1 eozinofil yaşamını artırır, kemoatraktan ve mitojen olarak işlev görür, ayrıca iskelet kası yenilenmesi ve şekillenmesini azaltır. HMGB1'in apoptotik nötrofillerin fagositozunu modüle ettiği gösterilmiştir. Bunun inflamatuar yanıtın yükseltilmesi için alternatif bir mekanizma olduğu düşünülmüştür (134).

Nükleer HMGB1 ekstrasellüler matrikste proinflamatuar bir rol oynamaktadır. HMGB1 endojen sitokinler, toll-like reseptör (TLR) ligandları ve lizofosfatidilkolin gibi patojenik mikroorganizmalarda bulunan moleküler yapılar tarafından uyarılmaya yanıt olarak monositler, makrofajlar, natural killer hücreleri, plateletler, astrositler ve tümör hücrelerinden salınır (135). Serbest HMGB1, IL-1β veya nükleozom ile birlikte inflamautar etkileri artırabilir. Ek olarak HMGB1 protein hücre nekrozu veya hasarı ile pasif olarak serbestleşebilir (136).

Tüm çekirdekli hücrelerde HMGB1 çekirdek ve sitoplazma arasında yer değiştirir. LPS aktivasyonu üzerine HMGB1 kapsamlı olarak asetile ve fosforile edilir ve sitozolde yer alır (137). HMGB1'in IL-1β gibi erken inflamatuar

mediatörlerin salınımı ile birlikte klasik olmayan vezikül aracılı yolak içinde bulunan monositler tarafından salgılandığı gösterilmiştir. Erken aşamada IL-1β otokrin biçimde erken salınırken, inflamatuar alanlarda LPS tetiklenmesi yoluyla HMGB1 daha sonra oluşturulur (138).

2.6.2 Romatoid Artrit ile İlişkisi

Romatizmal hastalıkların patogenezinde HMGB1'in önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hastalıkların birçoğunda HMGB1 serum seviyeleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve hastalık aktivitesi ile korelasyon saptanmıştır (139). Primer diz osteoartriti olan hastalar ile sağlıklı kişilerin HMGB1 serum seviyeleri arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, primer diz osteoartrit hastalarının sinovyal sıvı HMGB1 seviyeleri sağlıklı kişilerinkinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ve radyografik değişiklikler ile pozitif korelasyon gösterilmiştir (140).

Özellikle RA gelişimi ve ilerlemesinde HMGB1'in önemli bir proinflamatuar sitokin olarak rol oynaması araştırmacılar tarafından ortak kabul görmüştür (141). İlk olarak Kokkola ve ark. RA hastalarının sinovyal dokusunda nükleer, sitoplazmik ve ekstrasellüler HMGB1 ekspresyonundaki artışı göstermişlerdir (142). Taniguchi ve ark. RA hastalarının serum, sinovyal sıvı ve sinovyal doku HMGB1 seviyelerinin sağlıklı kişilerinkinden yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Sinovyal sıvı makrofajları *the reseptor for advanced glycation end products* (RAGE) ekspresyonunu ve HMGB1 uyarısı üzerine TNF-α, IL-1β ve IL-6 salınımını artırmıştır (143). Romatoid artrit hastalarında HMGB1 serum seviyesi ile hastalık aktivite skoru (DAS) arasında ilişkili bulunmuştur (144).

Pullerits ve ark. farelerde rekombinant HMGB1 enjeksiyonu ile sinovit ve pannus oluşumu ile karakterize artrit geliştirmeyi başarmışlardır (145). Hastalık bulguları başlamadan önce immünohistokimyasal boyama ile sinovyal dokuda HMGB1 birikimini göstermişlerdir. Bu birikim hastalık başladıktan sonra dikkat çekici boyuta ulaşmıştır (146). Ostberg ve ark. spontan simetrik poliartrit geliştiren

fareleri kullanmışlardır. RA patogenezinde HMGB1'in öneminin yanısıra HMGB1'i hedefleyen antagonist tedavinin yararlı etkilerini göstermişlerdir (147).

Tablo 2.2 HMGB1'in Rolü Olan Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar

Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematozus
Kutanöz SLE
Sjögren sendromu
Miyozit
Skleroderma
Ankilozan spondilit
Behçet Hastalığı
Kristal artropatiler

Romatoid artrit hastalarında HMGB1 ağırlıklı olarak endotel hücreleri, makrofajlar ve fibroblast benzeri sinoviyositlerin sitoplazma ve ekstrasellüler matriksinde eksprese olurlar (143). Romatoid artrit hastalarının sinovyumunda yer alan makrofajlarda yüksek oranda RAGE, TLR2, TLR4 ve IL-1RAcP kompleks sentezi gözlenir. HMGB1 tarafından yapılan uyarı TNF, IL-1β ve IL-6 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır. HMGB1/RAGE sistemi inflamatuar mediatörlerin yapımında yer alan major sinyal ileti sistemidir ve TNF-α salınımını inhibe eden çözünür RAGE (sRAGE) tarafından bloke edilir (148).

Romatoid artrit hastalarında serum ve sinovyal sıvı sRAGE seviyeleri anlamlı olarak azdır. RAGE ile aynı ligand bağlama özelliğine sahip olan sRAGE'in, RAGE'in ekstrasellüler alanına denk gelen sitozolik ve transmembran alanları eksiktir. Böylece proinflamatuar ligandları bloke eder. HMGB1 ile RAGE arasındaki etkileşmenin sRAGE tarafından bloke edilmemesi RA gelişiminden kısmen sorumlu olabilir.

2.6.3 Ateroskleroz ile İlişkisi

Aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde inflamasyonun rolünü anlamamız son yıllarda gerçekleşti. Bu tanı ve prognostik yaklaşımların her ikisinde birden yeni gelişmelere yol açmıştır. Aynı zamanda inflamasyon mediyatörlerini hedefleyen yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesini sağlamıştır (149,150).

High mobility group box-1'in vaskülit ve ateroskleroz gibi çok sayıda vasküler hastalığın patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir. Endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve adventisyanın mikrodamar yapılarında eksprese olur. HMGB1 aterosklerotik plaklarda yer alan düz kas hücreleri, endotel hücreleri, köpük hücreleri, makrofajlar ve aktive olmuş trombositlerin dahil olduğu çok sayıda hücre çeşidinden salınabilir. High mobility group box-1 düz kas hücrelerinin çoğalmasını, intimaya migrasyonunu, aynı zamanda CRP ve MMP salgılamasını destekler (151-154).

Aterosklerotik lezyonlar içindeki sitokinler aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesinde anahtar rol oynar. Yeni tanımlanmış bir sitokin olan HMGB1 ateroskleroz gelişimi için önemlidir. Damarlanma ile ilgili olarak HMGB1 vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu uyarır ve endotel hücrelerini aktive eder. Makrofaj migrasyonunu indükler, dentritik hücreleri aktive eder ve dentritik hücre maturasyonu için gereklidir. Özellikle dentritik hücreler HMGB1 sekresyonu ile T hücre aktivasyonunu kontrol eder (157,158).

Ekstrasellüler HMBG1'in etkisi RAGE ve TLR-2/-4 gibi hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkar. Ateroskleroz arter duvar hasarına kronik inflamatuar bir yanıt sonucu meydana gelir. Aterosklerotik lezyonlar ile ilişkili makrofajlarda RAGE ekspresyonu artmıştır ve RAGE sinyal inhibisyonu aterosklerotik hasarın ilerlemesini önler.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 05/02/2014 tarih ve 03/02 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya ÇOMÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği tarafından takip edilen, ACR/EULAR 2010 romatoid artrit sınıflama kriterlerine göre RA tanısı alan 40 hasta (27 kadın ve 13 erkek) seçildi. Kontrol grubu ise kan alma ünitesine başvuran kronik, otoimmün ve inflamatuar hiçbir hastalığı olmayan, demografik özellikler açısından hasta grubu ile benzer özelliklere sahip gönüllü 34 kişiden (21 kadın ve 13 erkek) oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve onamları alınan kişiler çalışmaya dahil edildi.

3.2 Anket Uygulaması

Hasta ve kontrol grubuna anket uygulandı. Kişilerin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu ve mesleği sorgulandı. Sigara kullanımı sorgulandı ve kullanım süresi (paket/yıl) kaydedildi. Boy (cm) ve kilo (kg) ölçümü yapıldı ve vücut kilo indeksi (VKİ) kg/m2 cinsinden hesaplanarak kaydedildi. Vücut kitle indeksi <30 olanlar ve ≥30 olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Hastaların hastalık süresi (yıl) ve başka bir otoimmün hastalığı olup olmadığı sorgulandı. Böbrek yetmezliği veya kanda üre miktarının normalin üstü olduğu bir durumun yaşanıp yaşanmadığı sorgulandı. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve tiroid bozuklukları gibi eşlik eden hastalıklar sorgulandı. Hastaların steroid kullanımı sorgulandı ve steroid kullanım süresi (ay) ve dozu (mg/gün) kaydedildi. Hastaların kullandığı DMARDs ve biyolojik ajanlar sorgulandı.

3.3 Klinik Bulgular

Görsel analog skala (VAS) kullanılarak hastaların ağrı skoru saptandı (Bkz. Ek 1). Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorları kaydedildi (Bkz. Ek 2).

İki omuz, iki dirsek, iki el bileği, 10 MKF, 8 PİF, 2 başparmak interfalangeal ve 2 diz eklemi olmak üzere toplam 28 eklem değerlendirildi. Hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) kaydedildi. Görsel analog skala (VAS) kullanarak hasta global değerlendirmesi (HGD) kaydedildi. Aynı dönemde ölçülmüş ESR değerleri kaydedildi. Bu veriler kullanılarak aşağıdaki formül ile hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) her bir hasta için bilgisayarda hesaplandı (Bkz. Ek 3):

DAS28= (0,56 × HES½) + (0,28 × ŞES½) + (0,7 × Ln (ESR)) + (0,014 × HGD (VAS)

Tablo 3.1 Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28) Cetveli

DAS28	**Sonuç**
<2,6	Remisyon
2,6≤ ve <3,2	Düşük hastalık aktivitesi
3,2≤ ve <5,1	Orta hastalık aktivitesi
5,1≤	Yüksek hastalık aktivitesi

Hastalar DAS 28 sonucu <3,2 olanlar ve ≥3,2 olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

3.4 Karotis Görüntüleme

Karotis İMK ölçümleri 10-MHz lineer transdüsere sahip yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi cihazı (iE33 Philips ultrasound system, Philips Ultrasound) ile aynı uzman tarafından yapıldı. Lateral görüntüde bifürkasyonun 2 cm aşağısında sağ ve sol common karotis arterin İMK ölçüldü. Karotis İMK sağ ve sol ölçümlerin ortalaması olarak tanımlandı.

3.5 Örneklerin Analizi

Hasta ve kontrol grubundan tam kan sayımı, glukoz, üre, kreatinin, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), ESR ve CRP testleri rutin olarak istendi. Hasta grubundan ek olarak RF ve anti-CCP testleri istendi. Çalışmamızda incelenecek tüm testler için 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08-09 arasında kan örnekleri alındı. HMGB1, IL-6, TNF-α, üre, kreatinin, AST, ALT, RF, CRP ve anti-CCP ölçümü için vakumlu jelli tüplere, hemogram testleri için K3EDTA'lı tüpe ve sedimentasyon testi için sodyum sitratlı tüpe kan alındı. Jelli tüplere alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

High mobility group box-1, IL-6 ve TNF-α için serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Üre, kreatinin, ALT, AST enzimatik yöntemle, RF ve CRP immünotürbidimetrik yöntem ile Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak Cobas c501 analizöründe, sedimentasyon Westergren metodu ile, hemogram testleri Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland Inc Mervue, Galway, Ireland) kan sayım cihazı ile, anti-CCP testi Abbott kitleri (Abbott Laboratories) kullanılarak Arcitect i1000 SR analizöründe *microparticle enzyme immunoassay* (MEIA) yöntemi ile aynı gün çalışıldı.

HMGB1 (Catalog #SEA399Hu, Uscn, Life Science Inc., Wuhan, PRC), TNF-α (Catalog #KHC3011, Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, US), IL-6 (Catalog #KHC0061, Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, US) düzeyleri; serumda kantitatif sandviç "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. HMGB1, IL-6, TNF-α için sırasıyla intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları <%10 ile <12; <7,7 ile <9,3; <5,2 ile <8,5.

3.6 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi SPSS versiyon 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda t testi ve analiz edilecek değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Vaka grubunda sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelendi. Bağımlı, bağımsız değişkenlerin tek değişkenli analizinde ki-kare testi kullanıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Tablo 5.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

		Vaka (n=40) Ortalama±ss (min-max)	**Kontrol (n=34) Ortalama±ss (min-max)**	**p**
Yaş		53,4±12,0 (22-75)	48,7±13,2 (27-76)	0,104
Cinsiyet		Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	p*
Kadın		27 (67,5)	23 (67,6)	0,989
Erkek		13 (32,5)	11 (32,4)	
Eğitim durumu				
Okuma-yazma bilmiyor		3 (7,5)	1 (3,0)	
İlköğretim		27 (67,5)	17 (51,5)	0,230
Lise		7 (17,5)	8 (24,2)	
Üniversite		3 (7,5)	7 (21,2)	
Sigara kullanımı				
Hiç kullanmamış		9 (22,5)	5 (14,7)	0,165
İçmemiş		21 (52,5)	25 (73,5)	
Bırakmış		10 (25,0)	4 (11,8)	
		Ortalama±ss	**Ortalama±ss**	
Sigara	paket/yıl	25,0±21,2	21,8±18,5	0,804
Boy	cm	160±7	166±7	0,241*
Kilo	kg	73,5±12,1	68,5±7,8	***0,036***
VKİ	kg/m2	**Sayı (yüzde)**	**Sayı (yüzde)**	
<30		29 (46,8)	33 (53,2)	
≥30		11 (91,7)	1 (8,3)	***0,004***

ss: standart sapma, yüzde: sütun yüzdesi

p: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; p*= ki kare testi, *: Mann Whitney U Testi

Çalışmaya 40 RA hasta grubu 34 kontrol grubu katılmıştır. Hasta grubunun 27'si (%67,5) kadın, 13'ü (%32,5) erkekti. Kontrol grubunun 23'ü (%67,6) kadın, 11'i (%32,4) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı (p=0.989). Yaş ortalaması hasta grubunda 53,4±12,0 (22-75) ve kontrol grubunda 48,7±13,2 (27-76) yıldı. Her iki grup ve cinsiyetler arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,104; 0,073). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik verilerine göre dağılımları verilmiştir (Tablo 5.1).

Tablo 5.2 Hastalık Süresi, Hassas ve Şiş Eklem Sayısı, DAS28, VAS, HAQ Skoru, RF ve anti-CCP Değerlerinin Ortalaması

		Ortalama±ss (min-max)
Hastalık süresi	(yıl)	6,9±6,0 (0,08-30,0)
Hassas eklem sayısı		4,4±3,61 (0,0-12,0)
Şiş eklem sayısı		0,8±1,1 (0,0-4,0)
DAS28		**Sayı (Yüzde)**
<3,2		12 (30,0)
≥3,2		28 (70,0)
		Ortalama±ss
VAS ağrı skoru		41,08±18,07
HAQ skoru		9,43±8,91
RF		**Sayı (Yüzde)**
Pozitif		32 (80,0)
Negatif		8 (20,0)
Anti-CCP		
Pozitif		32 (80,0)
Negatif		8 (20,0)

ss: standart sapma, yüzde: sütun yüzdesi

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi 6,9±6,0 yıldı. Ortalama hassas eklem sayısı 4,4±3,61 ve ortalama şiş eklem sayısı 0,82±1,17 bulundu. Ortalama

hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) 3,99±1,05 (2,30-5,91) olarak hesaplandı. Hastaların %80'ninin serum RF ve anti-CCP düzeyleri pozitifti. Hastalık süresi, hassas ve şiş eklem sayısı, DAS28, VAS, HAQ skoru, RF ve anti-CCP değerleri verilmiştir (Tablo 5.2).

Ortalama serum HMGB1 düzeyi hasta grubunda 576,4±255,6 (266-1419) pg/ml ve kontrol grubunda 454,5±192,4 (122-1059) pg/ml olarak hesaplandı. Her iki grup arasında HMGB1 düzeyi açısından anlamlı fark saptandı (p=0,04). Ortalama serum IL-6 düzeyi hasta grubunda 11,1±8,8 (2,8-37,6) pg/ml ve kontrol grubunda 5,2±2,5 (2-12) pg/ml olarak hesaplandı. Her iki grup arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı fark saptandı (p<0,001). Ortalama serum TNF-α seviyesi hasta grubunda 21,7±4,1 (15-33) pg/ml ve kontrol grubunda 19,8±3,3 (12-28) pg/ml olarak hesaplandı. Her iki grup arasında serum TNF-α düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,063).

Tablo 5.3 Hasta ve Kontrol Gruplarının Ortalama Karotis İMK, HMGB1, IL6, TNF-α , CRP ve ESR Değerleri

		Vaka (n=40) **Ortalama±ss (min-max)**	Kontrol (n=34) **Ortalama±ss (min-max)**	p
Karotis İMK	(mm)	0,86±0,16 (0,50-1,20)	0,72±0,17 (0,43-1,20)	**0,001**
HMGB1	(pg/ml)	576±255 (266- 1419)	454±192 (122-1059)	**0,04**
IL-6	(pg/ml)	11,1 ±8,8 (2,8-37,6)	5,2±2,5 (2,0-12,0)	**<0,001**
TNF-α	(pg/ml)	21,7±4,1 (15,7-33,1)	19,8±3,3 (12,8 -28,5)	0,063
CRP	(mg/dl)	1,5±1,6 (0,07-7,91)	0,47±0,44 (0,04-2,22)	**<0,001**
ESR	(mm/sa)	33,3±17,5 (2,0-85,0)	22,9±14,4 (2,0-61,0)	**0,007**

p: mann whitney u testi, p*= iki ortalama arsındaki farkın önemlilik testi
ss: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

Ortalama karotis İMK hasta grubunda 0,86±0,16 (0,5-1,2) mm ve kontrol grubunda 0,72±0,17 (0,4-1,2) mm olarak hesaplandı. Her iki grup arasında

karotis İMK açısından anlamlı fark saptandı (p=0,001). Ayrıca Her iki grup arasında serum CRP ve ESR seviyesi açısından anlamlı fark saptandı (p<0,05). Hasta ve kontrol gruplarının ortalama karotis İMK, HMGB1, IL6, TNF-α , CRP, ESR değerleri verilmiştir (Tablo 5.3).

Hasta grubunda sadece MTX kullanan 8 (%20,0), MTX+SLZ kullanan 16 (%40), MTX+HQ kullanan 3 (%7,5), MTX+SLZ+HQ kullanan 1 (%2,5), MTX+anti-TNF kullanan 3(%7,5) ve diğer ilaç kombinasyonu kullanan 9 (%22,5) kişi vardı. Steroid kullanan 24 (%61,5) ve kullanmayan 15 kişi (%31,5) kişi vardı. Ortalama steroid kullanım dozu 6,3±2,3 mg/gün ve ortalama steroid kullanım süresi 21,4±15,6 ay bulundu.

Tablo 5.4 Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımları

İlaç	**Sayı (yüzde)**
MTX	8 (20,0)
MTX+SLZ	16 (40,0)
MTX+HQ	3 (7,5)
MTX+SLZ+HQ	1 (2,5)
MTX+anti-TNF	3 (7,5)
Diğer	9 (22,5)
Steroid tedavisi	
Kullanıyor	24 (61,5)
Kullanmıyor	15 (38,5)
	Ortalama±ss
Steroid kullanım süresi (ay)	21,4±15,6
Steroid kullanım dozu (mg/gün)	6,3±2,3

yüzde: sütun yüzdesi; steroid dozu: prednizolon eşdeğeri

Korelasyon analizine baktığımızda HGMB1 ile HAQ skoru, karotis İMK ve hassas eklem sayısı arasında pozitif yönlü orta derecede ilişki saptanmışken

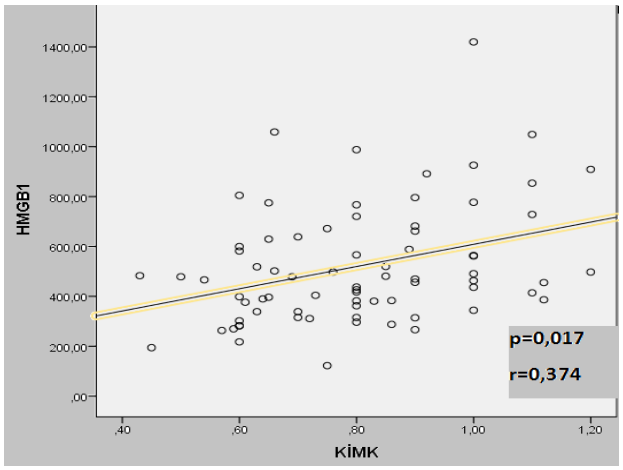
(p=0,017, r=0,391; p=0,017, r=0,374; p=0,011, r=0,398), IL-6, TNF-α, hastalık süresi, DAS28 ve şiş eklem sayısı ile HMGB1 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Karotis İMK ile yapılan korelasyon analizine baktığımızda DAS28 ve RF ile korelasyon saptanmışken (p=0,041, r=0,325; p=0,047, r:0,316), TNF-α, IL-6, hastalık süresi, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ile karotis İMK arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 5.5 Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki

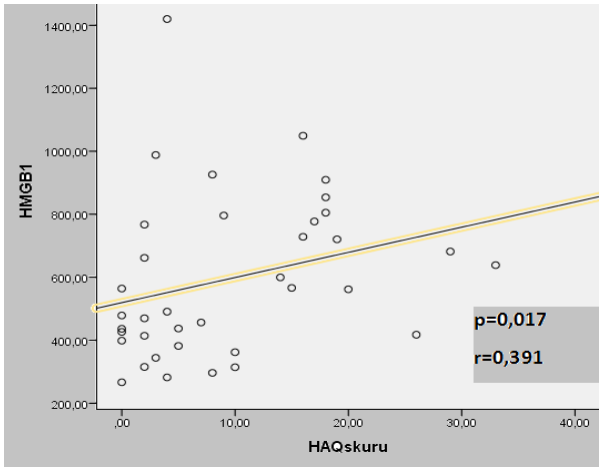
	HMGB 1	**Karotis İMK**	**TNF-α**	**IL-6**	**DAS 28**	**HAQ**	**Hastalık süresi**	**ESR**	**CRP**	**RF**	**Hassas eklem**
HMGB 1	1,000	0,374*	-0,160	0,169	0,292	0,391*	0,166	-0,072	-0,084	0,260	0,398*
Karotis İMK	0,374*	1,000	0,143	0,085	0,325*	0,111	0,018	0,142	0,044	0,316*	0,241
TNF-α	-0,160	0,143	1,000	0,266	0,228	0,109	0,069	0,351*	0,367*	0,085	0,199
IL-6	0,169	0,085	0,266	1,000	0,121	-0,141	-0,079	0,077	0,215	0,095	0,221
DAS 28	0,292	0,325*	0,228	0,121	1,000	0,546*	0,225	0,530*	0,305	0,046	0,537*
HAQ	0,391*	0,111	0,109	-0,141	0,546*	1,000	0,405*	0,226	-0,049	0,065	0,473*
Hastalık süresi	0,166	0,018	0,069	-0,079	0,225	0,405*	1,000	0,131	0,086	0,046	0,145
ESR	-0,072	0,142	0,351*	0,077	0,530*	0,226	0,131	1,000	0,555*	-0,042	0,213
CRP	-0,084	0,044	0,367*	0,215	0,305	-0,049	0,086	0,555*	1,000	-0,010	0,185
RF	0,260	0,316*	0,085	0,095	0,046	0,065	0,046	-0,042	-0,010	1,000	0,152
Hassas eklem	0,398*	0,241	0,199	0,221	0,537*	0,473*	0,145	0,213	0,185	0,152	1,000

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

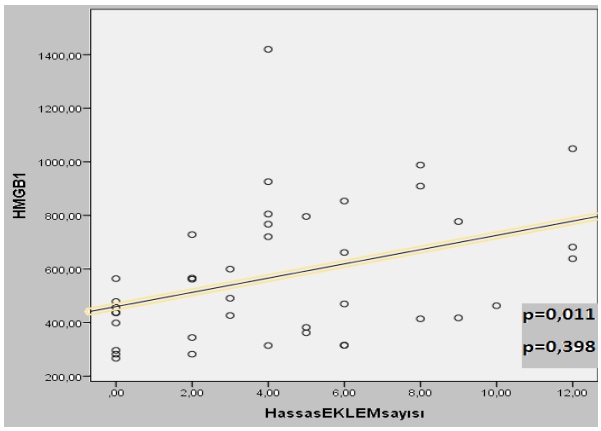
HAQ skoru ile hastalık süresi, VKİ ve hassas eklem sayısı arasında pozitif yönlü orta derecede ilişki saptandı (p=0,013, r= 0,405;p=0,006 r=0,444; p=0,003 r= 0,473). Ayrıca serum TNF seviyesi ile ESR ve CRP seviyeleri arasında pozitif yönlü orta derece ilişki saptandı (p=0,026, r=0,351; p=0,020, r=0,367). Klinik ve laboratuar değerleri arasındaki korelasyon analizi verilmiştir (Tablo 5.5).



Şekil 5.1 HMGB1 ile Karotis İMK Arasındaki İlişki



Şekil 5.2 HMGB1 ile HAQ Skoru Arasındaki İlişki



Şekil 5.3 HMGB1 ile Hassas Eklem Sayısı Arasındaki İlişki

5.TARTIŞMA

Romatoid artrit sinovyal dokunun kronik inflamasyonu ve artiküler kıkırdak ve kemik hasarı ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte sinoviyosit, makrofaj ve monositler tarafından TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi hastalığın gelişimi ve şiddetlenmesinde kritik rol oynar. HMGB1 romatizmal hastalıkların özellikle RA, OA, juvenil idiopatik artrit, SLE, sistemik sklerozis, polimiyozit ve dermatomiyozitin patogenezi için önemli olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda HMGB1 RA patogenezinde rol oynayan yeni bir sitokin olarak tanımlanmıştır. Memeli ökaryot hücre çekirdeklerinde yaygın olarak bulunan kromozom-bağlayıcı bir histon proteinidir (8). Makrofaj ve NK gibi inflamatuar hücrelerden salgılanarak inflamasyonu tetikleyebilir. Romatoid artrit hastalarında HMGB1 ağırlıklı olarak endotel hücreleri, makrofajlar ve fibroblast benzeri sinoviyositlerin sitoplazma ve ekstrasellüler matriksinde eksprese olurlar. HMGB1 tarafından yapılan uyarı TNF, IL-1β, IL-6 ve IL-10 gibi inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır (11)

Bu çalışma Türkiye'de RA hastalarının serum HMGB1 düzeyini karşılaştıran ilk vaka-kontrol çalışmasıdır. Bizim çalışmamızda hasta grubunun serum HMGB1 düzeyleri kontrol grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. HMGB1 düzeyi ile karotis İMK, HAQ ve hassas eklem sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak HMGB1 düzeyi ile hastalık aktivitesini gösteren DAS28 arasında korelasyon gözlenmemiştir. Ayrıca hasta grubunda karotis İMK ve IL-6 düzeyleri de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak TNF-α düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak DAS28 ile HAQ ve karotis İMK arasında, HAQ ile hastalık süresi, VKİ ve hassas eklem arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Romatoid artrit başta olmak üzere romatizmal hastalıklarda sitokinlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda HMGB1 proteini hem inflamatuar hem de inflamatuar olmayan hastalıkların patogenezinde rol alan yeni bir sitokin olarak tanımlanmaktadır. Li ve ark.'nın diz osteoartriti hastalarında sinovyal sıvı HMGB1 düzeylerinin radyografik eklem hasarı ile korelasyonunu araştıran vaka-kontrol çalışmasında hasta grubunun sinovyal sıvı HMGB1 düzeyleri kontrol grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve radyografik hasar ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ancak hasta grubunun serum HMGB1 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (139). Bunu OA'nın non-inflamatuar bir hastalık olması ile açıklamışlardır. Sonuç olarak Li ve ark.'nın çalışması sinovyal sıvı HMGB1 düzeyinin radyografik eklem hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Chun yan ve ark.'nın SLE hastaları ile yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında hasta grubunun serum HMGB1 ve TNF-α düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada TNF-α düzeyleri ile ESR ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmıştır ve bu çalışmanın sonucunda SLE hastalarında artmış serum HMGB1 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca IFN-α'nın yüksek plazma düzeyi nefrit ve trombositopeni ile ilişkili olabilir (159). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da RA hastalarında serum HMGB1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca serum TNF-α düzeyleri ile ESR ve CRP arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Dupire ve ark. primer sjögren sendromlu hastalar ile sadece kuru göz semptomlarına sahip hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada serum HMGB1 seviyelerinin primer sjögren sendromlu hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca anti-SSA pozitif primer sjögrenli hastaların, anti-SSA negatif hastalardan anlamlı olarak daha yüksek serum HMGB1 düzeylerine sahip olduklarını göstermişlerdir. Hastalık aktivitesi yüksek olan hastalar, düşük hastalık aktivitesine sahip hastalara göre daha yüksek serum HMGB1 düzeylerine sahip olmasına rağmen HMGB1 ile sjögren

sendromu hastalık aktivite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (14).

Ahn ve ark. behçet hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada serum HMGB1 düzeylerinin behçet hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, intestinal tutulumu olan behçet hastalarının serum HMGB1 düzeylerinin intestinal tutulum olmayan behçet hastalarından anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak serum HMGB1 ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda hastalığın patogenezinde HMGB1'in rol alabileceği sonucuna ve intestinal tutulumda tedavi hedefini belirlemede daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır (9).

Oktayoğlu ve ark.'nın AS hastalarında serum HMGB1 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile korelasyonunu araştıran vaka-kontrol çalışmasında AS hastalarının serum HMGB1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak, HMGB1 düzeyleri ile ESR, CRP, bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAİ), bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda HMGB1'in AS patogenezinde önemli rolü olduğunu, ancak hastalık aktivitesi, fonksiyonel beceri ve yaşam kalitesini yansıtan iyi bir parametre olmadığını göstermişlerdir. (141).

Bizim çalışmamızda da osteoartrit dışında SLE, sjögren sendromu, behçet hastalığı ve AS gibi inflamatuar hastalıklar ile yapılan çalışmalara benzer şekilde RA hasta grubunda serum HMGB1 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, SLE hastalarında yapılan çalışmada serum HMGB1 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptanmışken, RA hastaları ile yaptığımız bizim çalışmada ve osteoartrit, behçet, sjögren sendromu ve AS hastalarında yapılan çalışmalarda serum HMGB1 düzeyleri ve hastalık aktivitesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Hastalık aktivite göstergeleri olan ESR ve CRP ile HMGB1 düzeyi arasındaki ilişkiye

baktığımızda hem bizim çalışmamızda hem de AS çalışmasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre baktığımızda her ne kadar HMGB1 ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptanmasa da çalışmamızda ve yapılan diğer klinik çalışmalarda HMGB1 düzeylerinin yüksek olması romatizmal hastalıkların patogenezinde rol alabileceği görüşünü desteklemektedir.

Romatoid artritle ilgili deneysel ve klinik çalışmalara baktığımızda, sinovyal dokularda artmış nükleer, sitoplazmik ve ekstrasitoplazmik HMGB1 ekspresyonunu ilk olarak Kokkola ve ark. deneysel artritli fareler ile yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir (142). Pullerits ve ark. rekombinant HMGB1 enjekte ederek artrit indükledikleri hayvan modellerinde pannus formasyonu, sinovyal membran hipertrofisi ve sinovyal dokuda mononükleer hücre hakimiyetini gözlemlemişlerdir. Rekombinant HMGB1 enjeksiyonu en az 28 gün süren artrit ile sonuçlanmıştır. Artrit indüklenmesinin IL-1 aracılı olduğunu, IL-1 reseptör eksik farelerde artrit gelişmediğini gözlemleyerek doğrulamışlardır (145). Daha sonra Taniguchi ve ark. RA hastalarının serum, sinovyal sıvı ve sinovyal doku HMGB1 düzeylerini osteoartrit ve kontrol gruplarınınkinden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sinovyal sıvı makrofajlarının RAGE eksprese ettiklerini ve HMGB1 stimülasyonu ile TNF-α, IL-1β ve IL-6 salınımını artırdıklarını göstermişlerdir. Ek olarak TNF-α stimülasyonu ile sinovyal sıvı makrofajlarında HMGB1'in nukleustan sitozole yer değiştirdiğini saptamışlardır (143). Zuo ve ark. RA hastaları ile yaptıkları çalışmada serum HMGB1 protein düzeylerinin aktif RA hastalarında, inaktif hasta ve sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu ve HMGB1 düzeyi ile CRP ve ESR arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ancak, HMGB1 düzeyi ile yaş, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ile aralarında ilişki saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonunda HMGB1'in yeni bir sitokin olarak tedavinin bir hedefi olabileceği görüşüne varmışlardır (160).

Pullerits ve ark. postmenopozal RA hastalarında serum HMGB1 düzeyi ile proinflamatuar sitokinler, akut faz reaktanları ve hastalık süresi gibi parametreler arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada HMGB1 düzeyi ile IL-6, ESR, CRP düzeyleri, HAQ skoru, şiş eklem sayısı ve hastalık süresi arasında pozitif

korelasyon saptanmışken, TNF-α ile HMGB1 arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmanın sonucunda postmenapozal RA hastalarında serum HMGB1 düzeylerinin inflamasyonu göstermede yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği, inflamasyonla ilişkili kemik kaybı ve dolayısıyla potansiyel bir terapötik hedef olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Genel olarak RA hastalarında hastalık aktivitesi ve şiddeti belirlemede potansiyel bir marker diyebilmek için gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (161).

High mobility group box-1 ile tedavi yanıtını değerlendiren çalışmalara baktığımızda Sundberg ve ark. RA hastalarından aldıkları sinovyal biyopsi örneklerini infliksimab tedavisi öncesi ve sonrası analiz etmişlerdir. HMGB1 ekspresyonunun anti-TNF tedavisi ile sürekli olarak baskılanamadığını ve klinik yanıt ile HMGB1 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Sundberg ve ark. yarısından fazlası anti-TNF kullanan RA hastalarında HMGB1 seviyelerini inceledikleri çalışmada TNF-α'ya ek olarak IL-1 ve INF-ɣ'nın da aktive olmuş makrofajlardan HMGB1 salınımını uyardıklarını ortaya koymuşlardır. Sonuç olarak tüm bu veriler RA hastalarında HMGB1 salınım ve aktivitesinin TNF-α'dan bağımsız bir molekül ve gelecekte RA tedavisinde olası bir hedef olabileceğini göstermiştir (162).

Romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmalara genel olarak baktığımızda serum ve sinovial sıvı HMGB1 düzeylerinin yüksek olduğunu ve bununla birlikte sitokin salınımını artırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca hastalık aktivitesi ile ilişkisine baktığımızda hastalık aktivitesi yüksek olanlarda HMGB1 düzeyinin yüksek olduğu ve hastalık aktivite parametrelerinden IL-6, ESR, CRP, HAQ skoru, hassas eklem sayısı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak TNF-α ile ilişkisini gösteren iki çalışmada ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza baktığımızda ise yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde serum HMGB1 düzeylerinin hasta grubunda yüksek olduğunu tespit ettik. Korelasyon analizine baktığımızda ise HMGB1 ile HAQ skoru ve hassas eklem sayısı arasında korelasyon saptanmışken, DAS 28, TNF-α, ESR ve CRP arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. HMGB1 ile hastalık

aktivitesi arasında korelasyon saptanamaması RA hastalarımızın hepsinin tedavi altında olması, tedavi ile hastalık aktivitesinin azalması ancak tedavi ile HMGB1 düzeylerinde belirgin azalma olmaması ile açıklanabilir. Bu sonuçları birlikte değerlendirdiğimizde HMGB1'in RA patogenezinde inflamasyonu başlatıcı rol alabileceği ve hastalık aktivitesini belirlemede alternatif bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Karotis İMK iyi bir ateroskleroz göstergesidir. İntima-media kalınlığındaki artış serebrovasküler olaylar (SVO) için bir risk faktörüdür. Ayrıca günümüzde karotis İMK ölçümü koroner arter hastalığının (KAH) değerlendirilmesinde kabul görmüş ve klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (163). Yapılan çalışmalara baktığımızda Mohan ve ark.'nın RA hastalarında karotis İMK ile subklinik ateroskleroz araştırdıkları vaka-kontrol çalışmasında RA hastalarının ortalama karotis İMK anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (164). Tutoğlu ve ark.'nın RA hastalarında karotis İMK ile eklem hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada hasta grubunun karotis İMK kontrol grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca karotis İMK ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. DAS28 ve RF ile arasında ilişki saptanmamıştır (165). Wohlin ve ark.'nın sitokin ilişkili inflamasyon ile karotis İMK arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada IL-6 düzeyi ile karotis İMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (166). Çalışmamızda ise RA hastalarında karotis İMK ölçümlerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ayrıca karotis İMK ile DAS 28 ve RF arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptamışken, IL-6, ESR ve CRP düzeyleri ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlara baktığımızda karotis İMK, RA hastalarında inflamasyona bağlı subklinik aterosklerozun belirlenmesinde yararlı bir belirteç olarak görülmektedir.

High mobility group box-1'in vaskülit ve ateroskleroz gibi çok sayıda vasküler hastalığın patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir. Endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve adventisyanın mikrodamar yapılarında eksprese olur (151,152). Yeni tanımlanmış bir sitokin olan HMGB1 ateroskleroz gelişimi için

önemlidir (155,156). Romatizmal hastalıklarda HMGB1 düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara baktığımızda yalnızca Souza ve ark.'nın wegener granülomatozis hastalarında yaptıkları çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada serum HMGB1 protein düzeyi ile karotis İMK arasında korelasyon saptamamışlardır. Ayrıca serum HMGB1 düzeyi açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulamamışladır. Sadece karotis İMK ile sRAGE arasında ters korelasyon bulmuşlardır. Bu sonucu HMGB1 düzeyinin medikal tedavi gibi birçok faktörden etkilenmesine bağlamışlardır. Tedavide kullanılan prednizolon ve statinlerin düşük HMGB1 düzeyine neden olduğunu düşünmektedirler (167) (178). Çalışmamızda ise hasta grubunun serum HMGB1 düzeyi kontrol grubununkinden anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Ayrıca, HMGB1 düzeyi ile karotis İMK arasında pozitif yönlü korelasyon saptadık. Çalışmamızın sonuçlarına göre hem HMGB1 düzeyinin yüksek olması hem de karotis İMK ile korelasyon göstermesi HMGB1 düzeyinin RA hastalarında ateroskleroz gelişiminde öncül bir marker olabileceğini düşünmektedir. Ancak, RA'da HMGB1 ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekleyen klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak günümüzde HMGB1'in otoimmün ve inflamatuar hastalıkların patogenezindeki önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda öngörülebildiği gibi RA hastalarında HMGB1 düzeyini anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Ayrıca RA hastalarında normal popülasyona göre ateroskleroz gelişiminin daha hızlı olduğu göz önünde bulundurulursa hasta grubunda karotis İMK'nin anlamlı olarak daha yüksek olması güncel veriler ile uyumludur. RA hastalarında hem HMGB1 düzeyi hem de karotis İMK değerleri daha yüksek ise bu iki parametre arasında korelasyon saptanması da akla yatkın bir sonuçtur. HMGB1 ile yapılmış olan klinik ve patofizyolojik çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde HMGB1'in hem RA patogenezinde hem de ateroskleroz gelişiminde öncül bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak potansiyel bir belirteç diyebilmek için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Romatoid artrit (RA) bir eklem hastalığı olarak bilinmesine rağmen kronik, otoimmün, inflamatuar ve sistemik bir hastalıktır. Sistemik tutulum özellikle kardiyovasküler tutulum RA hastalarının başlıca ölüm nedenidir. Birçok otoimmün ve inflamatuar hastalıkta olduğu gibi RA hastalarında da ateroskleroz gelişimi hızlanmıştır. Aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesi hem hastalığa hem de kullanılan ilaçlara bağlıdır. Yapılan çalışmalara göre artmış CRP düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca hem RA hem de ateroskleroz gelişiminde proinflamatuar sitokinler rol oynar. HMGB1 protein RA patogenezinde rolü olan yeni tanımlanmış sitokinlerden biridir. HMGB1'in ateroskleroz patogenezindeki rolü de araştırılmaktadır.

Bizim çalışmamız başta HMGB1 olmak üzere IL-6 ve TNF-α sitokinlerinin karşılaştırıldığı bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Ayrıca başta HMGB1 ile hastalık aktivitesi ve karotis İMK arasındaki ilişki olmak üzere birçok parametre arasındaki ilişkiyi inceledik.

Sonuç olarak HMGB1 ve IL-6 düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. HMGB1'in hastalık aktivitesini gösteren DAS28 ile ilişkisini bulamadık. Ancak HMGB1 ile karotis İMK, HAQ skoru ve hassas eklem sayısı arasında pozitif yönlü korelasyon saptadık. DAS28 ile HAQ arasında anlamlı ilişki saptadık. Günlük yaşam aktivite testi olan HAQ skoru ile hastalık süresi, VKİ ve hassas eklem sayısı arasında anlamlı ilişki saptadık.

HMGB1'in RA patogenezindeki önemini, başta hastalık aktivitesi olmak üzere diğer hastalık parametreleri ile ilişkisini ve ateroskleroz gelişimindeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. APPELBOOM T, HALBERG P.HISTORY. HOCHBERG MC, SILMAN AJ, SMOLEN JS, WEINBLATT MEI WEISMAN MH (Ed.). Rheumatology. Mosby, Edinburgh,2003,s.753-6
2. GOLDMAN L, AUSIELLO D. O'Dell JR. Rheumatoid Arthritis. Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition, 2004. Philedelphia, Saunders-Elsevier, s. 1644-53.
3. ABHILASH J, FIONULA B, JAGDEEP N. Treatment of rheumatoid tenosynovitis with cytokine inhibitors. Lancet 2002, 360:1565-66.
4. VOULGARI PV, KOLIOS G, PAPADOPOULOS GK. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin Immunol 1999; 92:153.
5. MANETTI R, PARRONCHI P, GIUDIZI MG. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. J Exp Med 1993; 177:1199.
6. HESS A, AXMANN R, RECH J. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 3731- 6.
7. TRINCHIERI G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nat Rev Immunol 2003; 3:133.
8. TANIGUCHI N, KAWAHARA K, YONE K, HASHIGUCHI T, YAMAKUCHI M, GOTO M, INOUE K, YAMADA S, LJIRI K, MATSUNAGA S, NAKAJIMA T, KOMIYA S, MARUYAMA I: High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum* 2003, 48:971-981
9. AHN JK, CHA HS, BAE EK, LEE J, KOH EM. (2011) Extracellular high-mobility group box 1 is increased in patients with Behcet's disease with intestinal involvement. J. Korean Med. Sci. 26:697–700
10. PULLERITS R, JONSSON IM, VERDRENGH M, BOKAREWA M, ANDERSSON U, ERLANDSSON HARRIS H, TARKOWSKI A: High

mobility group box chromosomal protein 1, a DNA binding cytokine, induces arthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:1693-1700.

11. SUNDBERG E, GRUNDTMAN C, KLINT E, LINDBERG J, ERNESTAM S, ULFGREN K, HARRIS H, ANDERSSON U: Systemic TNF blockade does not modulate synovial expression of the proinflammatory mediator HMGB1 in rheumatoid arthritis patients - a prospective clinical study. *Arthritis Res Ther* 2008, 10:R33.
12. GOLDSTEIN RS, BRUCHFELD A, YANG L, QURESHI AR, GALLOWITSCH-PUERTA M, PATEL NB, HUSTON BJ, CHAVAN S, ROSAS-BALLINA M, GREGERSEN PK, CZURA CJ, SLOAN RP, SAMA AE, TRACEY KJ: Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and high mobility group box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2007, 13:210-215.
13. GUO HF, LIU SX, ZHANG YJ. High mobility group box 1 induces synoviocyte proliferation in rheumatoid arthritis by activating the signal transducer and activator transcription signal pathway. Clin Exp Med 2011; 11:65-74.
14. DUPIRE G, NICAISE C, GANGJI V, SOYFOO MS. (2012) Increased serum levels of high-mobility group box 1 (HMGB1) in primary Sjögren's syndrome. Scand. J. Rheumatol. 41:120–3
15. WÄHÄMAA H, SCHIERBECK H, HREGGVIDSDOTTIR HS, PALMBLAD K, AVEBERGER AC, ANDERSSON U. High mobility group box protein 1 in complex with lipopolysaccharide or IL-1 promotes an increased inflammatory phenotype in synovial fibroblasts. Arthritis Res Ther 2011; 13: R136.
16. VAN BOEKEL MA, VOSSENAAR ER, VAN DEN HOOGEN FH, VAN VENROO WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res. 2002;4: 87-93.
17. MACGREGOR AJ, SILMAN AJ. CLASSIFICATION AND EPIDEMIOLOGY. HOCHBERG MC, SILMAN AJ, SMOLEN JS, WEINBLATT ME, WEISMAN MH. Rheumatology. Mosby, Edinburgh, 2005, s. 757-64.

18. SPECTOR TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16:513.
19. MINAUR N, SAWYERS S, PARKER J, DARMAWAN J. Rheumatic disease in an Australian 7-6-Aboriginal comminuty in North Queensland, Australia. A WHO-ILAR COPCORD study. J Rheumatol 2004,31(5):965-72.
20. SILMAN AJ, HOCHBERG MC, Epidemiology of the Rheumatic Diseases. 2nd edn. Oxford: Oxford University Pres, 2001.
21. ANSAR AHMED S, DAUPHINEE MJ, TALAL N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. J Immunol 1985; 134:204.
22. TAKAGI H, ISHIGURO N, IWATA H, KANAMONO T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. J Rheumatol 2000; 27:1638.
23. MACGREGOR AJ, SNIEDER H, RIGBY AS. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000, 43(1):30-7.
24. AHO K, KOSKENVUO M, TUOMINEN J, KAPRIO J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. J Rheumatol 1986; 13 : 899.
25. SILMAN AJ, MACGREGOR AJ, THOMSON W. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. Br J Rheumatol 1993; 32:903.
26. SHIINA T, INOKO H, KULSKI JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. Tissue Antigens 2004;64:631
27. WORDSWORTH BP, SALMON M. The HLA class II component of susceptibility to rheumatoid arthritis. Baillière's Clin Rheumatol 1992; 6: 325-36.
28. VAN ZEBEN D, HAZES JM, ZWINDERMAN AH, CATS A, SCHREUDER GM, D'AMARO J, BREEDVELD FC. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid

arthritis. Arthritis Rheum 1991; 34: 822-30.

29. FIRESTEIN GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh Edition, 2005, Elsevier, s. 996-1042.
30. KARLSON EW, LEE IM, COOK NR. A retrospective ve cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. Arthritis Rheum 1999; 42:910.
31. HOROWITZ S, EVINSON B, BORER A, HOROWITZ J. Mycoplasma fermentans in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. J Rheumatol. 2000; 27(12):2747.
32. MERCADO FB, MARSHALL RI, KLESTOV AC, BARTOLD PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol. 2001;72(6):779.
33. ABBAS AK, LICHTMAN AH. Temel immünoloji, Edinsel immün sistemde antijen tanıma. Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007s:63- 82.
34. VELDHOEN M. The role of T helper subsets in autoimmunity and allergy. Curr Opin Immunol 2009; 21:606.
35. BETTELLI E, KORN T, OUKKA M, KUCHROO VK. Induction and effector functions of T (H) 17 cells. Nature 2008; 453:1051.
36. MANETTI R, PARRONCHI P, GIUDIZI MG. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. J Exp Med 1993; 177:1199.
37. TRINCHIERI G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nat Rev Immunol 2003; 3:133.
38. SOKOL CL, BARTON GM, FARR AG, MEDZHITOV R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. Nat Immunol 2008; 9:310.
39. LIN SC, YEN JH, TSAI JJ, TSAI WC, OU TT, LIU HW, CHEN CJ. Association of a programmed death 1 gene polymorphism with the

development of rheumatoid arthritis, but not systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2004;50(3):770-5.

40. CHEN Z, O'SHEA JJ, Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. Immunologic Research, 2008. 41(2): p. 87-102.
41. I. I. IVANOV, B. S. MCKENZIE, L. ZHOU. "The Orphan Nuclear Receptor RORγt Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells,"Cell, vol. 126, no.6, pp. 1121–1133, 2006.
42. M. A. KLEINSCHEK, A. M. OWYANG, B. JOYCE-SHAIKH., "IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation," Journal of Experimental Medicine, vol. 204, no. 1, pp. 161–170, 2007.
43. WEGNER N, LUNDBERG K, KINLOCH A. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. Immunol Rev 2010; 233:34.
44. LEWINSON W, JAWETZ E. İmmünoloji. In: Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, 5. ed. Çeviri Editörü: İsmail H Dündar. İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, 1998; 327-400.
45. SCHELLEKENS GA,VISSER H, DE JONG BAW, VAN DEN HOOGEN FH, HAZES JM, BREEDEVELD FC, VAN VENROOIJ WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrulinated peptide. Arthritis Rheum 2000; 43:155-163
46. MASSON-BESSIERE C, SEBBAG M, GIRBAL-NEUHAUSER E, NOGUEIRA L, VINCENT C, SENSHU T, SERRE G. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antiflaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α and β-chains of fibrin. J İmmunol 2001;166: 4177-4184.
47. MENARD HA, LAPOINTE E, ROCHDI MD, ZHOU ZJ. İnsights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. Arthritis Res 2000;2: 429-32.
48. BRESNIHAN B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. J Rheumatol 2002, 29 Suppl 65:39-43.
49. QU Z, GARCIA CH, O'ROURKE LM. Local proliferation of fibroblast-

like synoviocytes contributes to synovial hyperplasia. Results of proliferating cell nuclear antigen/cyclin, c-myc, and nucleolar organizer region staining. Arthritis Rheum 1994; 37:212.

50. ATHANASOU NA, QUINN J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to other marrow derived cells. Ann Rheum Dis 1991; 50:311.
51. LIU MF, KOHSAKA H, SAKURAI H. The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium. Arthritis Rheum 1996; 39:110.
52. MACDONALD KP, NISHIOKA Y, LIPSKY PE, THOMAS R. Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1997; 100:2404.
53. SZEKANECZ Z, PAKOZDI A, SZENTPETERY A, BESENYEI T, KOCH AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. Front Biosci (Elite Ed) 2009; 1: 44-51.
54. POLZER K, BAETEN D, SOLEIMAN A. Tumour necrosis factor blockade increases lymphangiogenesis in murine and human arthritic joints. Ann Rheum Dis 2008;67:1610-6
55. URBINA-JOIRO H, CARDIEL MH, ALCOCER-VARELA J. Reclassifying the pathogenesis of rheumatoid arthritis: from the susceptibility to the degenerative stages. Clin Exp Rheumatol 1998; 16(1):87-91.
56. FELDMANN M, BRENNAN FM, MAINI RN. rheumatoid arthritis. Cell 1996; 85: 307- 10.
57. HESS A, AXMANN R, RECH J. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 3731- 6.
58. FIRESTEIN GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis.Nature. 2003;423: 356- 361.
59. CONSTANTIN A, LAUWERS-CANCÈS V, NAVAUX F. Stromelysin 1 and HLA-DRB1 gene polymorphisms: Association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. Arthritis Rheum 2002; 46:1754.

60. LEE DM, WEINBLATT ME. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001; 358(9285):903-11.
61. GOLDRING SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? J Rheumatol 2002, 29 Suppl 65:44-8.
62. ABHILASH J, FIONULA B, JAGDEEP N. Treatment of rheumatoid tenosynovitis with cytokine inhibitors. Lancet 2002, 360:1565-66.
63. KURKO J, BESENYEI T, LAKI J, GLANT TT, MIKECZ K, SZEKANECZ Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis - A Comprehensive Review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2013 Jan 5.
64. WESTEDT ML, HERBRINK P, MOLENAAR JL. Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. Rheumatol Int 1985; 5:209.
65. DE VRIES-BOUWSTRA JK, GOEKOOP-RUITERMAN YP, VERPOORT KN. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. Arthritis Rheum 2008; 58:1293.
66. SCHUR PH, SHMERLING RH. Laboratory tests in rheumatic disorders. Rheumatology. IN: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. 3rd ed. Mosby; 2003:199-213.
67. HOBBS K. Laboratory evaluation. Rheumatology Secrets. In: Starling G West, ed. 2nd ed. Philadelphia: Hanley-Belfus Inc;2003: 52.
68. HARRIS ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelley's Textbook of Rheumatology. Seventh edition, 2005, Elsevier, s. 1043-76.Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. J Bone Joint Surg Am 1975; 57:930.
69. HASTINGS DE, EVANS JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. J Bone Joint Surg Am 1975; 57:930.
70. LEHTINEN JT, KAARELA K, BELT EA. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. J Rheumatol 2000; 27:347.
71. DAVIDSON RC, HORN JR, HERNDON JH, GRIN OD. Brain-stem

compression in rheumatoid arthritis. JAMA 1977; 238: 2633.

72. RIGUAL NR. Otolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. Ear Nose Throat J 1987; 66(1):18-22.
73. GERBER NJ, DIXON AS. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts. Semin Arthritis Rheum 1974; 3:323.
74. GEPPERT MJ, SOBEL M, BOHNE WH.: The Rheumatoid Foot: Part I. Forefoot. Foot Ankle 1992; 13 (5): 550-558..
75. TURESSON C, SCHAID DJ, WEYAND CM. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54:2776.
76. TURESSON C, O'FALLON WM, CROWSON CS, GABRIEL SE, MATTESON EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(1):62-7).)
77. TURESSON C, JACOBSSON LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2004; 33:65.
78. SAHN, SA. Pathogenesis of pleural effusions and pleural lesions. In: The lung in rheumatic diseases, Cannon, GW, Zimmerman, GA (Eds), Lung Biology in Health and Disease 1990; 45:27.
79. DEDHIA HV, DIBARTOLOMEO A. Rheumatoid arthritis. Crit Care Clin 2002;18(4):841-54.
80. MATTESON EL. Extra-articular Features of Rheumatoid arthritis and Systemic Involvement. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. Mosby, Edinburgh, 2005, s. 781-92.
81. SAYAH A, ENGLISH JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 2005; 53:191.
82. PUÉCHAL X, SAID G, HILLIQUIN P. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty- two patients. Arthritis Rheum 1995; 38:1618.
83. BAYNES RD, BOTHWELL TH, BEZWODA WR. Hematologic and iron-related measurements in rheumatoid arthritis. Am J Clin Pathol 1987; 87: 196.

84. VOULGARI PV, KOLIOS G, PAPADOPOULOS GK. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin Immunol 1999; 92:153.
85. FARR M, SCOTT DL, CONSTABLE TJ. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1983; 42:545.
86. PANUSH RS, FRANCO AE, SCHUR PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. Ann Intern Med 1971; 75:199.
87. SIBLEY JT, HAGA M, VISRAM DA, MITCHELL DM. The clinical course of Felty's's syndrome compared to matched controls. J Rheumatol 1991; 18:1163.
88. LACHMANN HJ, GOODMAN HJ, GILBERTSON JA. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007; 356:2361.
89. OSTEOGAARD M EJBJERG B, SZKUDLAREK M. imaging in early rheumatoid artritihis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Practive & Research Clinical Rheumatology 2005; 9:91-116
90. ÜSTÜN E. Eklem Yangınları (artritler), Üstün E. (ed). İskelet Sistemi Radyolojisi, İzmir güven Kitabevi Ltd. Sti. İzmir, 2003; 97-147
91. OSTEOGAARD M EJBJERG B, SZKUDLAREK M. imaging in early rheumatoid artritihis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Practive & Research Clinical Rheumatology 2005; 9:91-116
92. SAAG KG, TENG GG, PATKAR NM. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59: 762-84.
93. RINDFLEISCH JA, MÜLLER D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. AFM 2005; 72(6): 1037-1047.
94. KIRWAN JR. Combination therapy including glucocorticoids: the new gold standard for early treatment in rheumatoid arthritis? Ann Intern Med 2012; 156:390- 1.

95. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis Rheum 2002;46: 328-46.
96. PINCUS T, YAZICI Y, SOKKA T, ALETAHA D, SMOLENJ. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003;21: s179-85.
97. VISSER K, VAN DER HEIJDE D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis 2009; 68:1094.
98. Day O R: Sulfasalazine. In: RUDDY S, HARRIS ED, JR, SLEDGE CB. Kelley’s Textbook of Rheumatology. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 853-857, 2001.
99. Rynes RI: Antimalarial Drugs. In: RUDDY S, HARRIS ED, JR, SLEDGE CB. Kelley’s Textbook of Rheumatology. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 2001:859-867.
100. PRAKASH A, JARVIS B: Leflunamide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. Drugs 1999; 58:1137-1164.
101. ARUN G Suryaprasad, The biology of TNF blockade, Autoimmun Rev 2003; 2:346-357
102. DANIEL E. FRUST, E C KEYSTONE,R FLEISCHMANN,P MEAASE,F C BREEDVELD,J S SMOLEN,J R KALDEN,J BRAUN,B BRESNIHAN,G R BURMESTER,F DE BENEDETTI,T DÖRNER,P EMERY, A GIBOFSKY,A KAVANAUGH. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. Reprinted from Ann Rheum Dis. 2010;69 (suppl):i2-i29
103. DANIEL E. Frust, Anakinra: Review of recombinant human IL-1 Receptor Antagonist in the treatment of RA. Clin Ther 2004,26(12):1960-1975
104. NISHIMOTO N. IL-6 in rheumatoid arthritis; Cur Opin Rheum 2006, 18:277-281
105. COHEN ET ALL, Rituximab for RA refrectory to Anti-TNF therapy. Arthritis Rheum 2006, 54(9):2793 2806
106. SINGH JA, FURST DE, BHARAT A, ET AL. 2012 update of the 2008

American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(5): 625–639

107. HANSSON GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 352:1685-95, 2005 .
108. KLIMIUK PA, SIERAKOWSKI S, DOMYSLAWSKA I, CHWIECKO J. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 31:238-42,2004.
109. MCENTEGART A, CAPELL HA, CRERAN D. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. Rheumatology 40:640–644, 2001.
110. HIRSCH AT, CRIQUI MH, TREAT-JACOBSON D, REGENSTEINER JG, CREAGER MA, OLIN JW. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 286:1317–1324, 2001.
111. BLAKE GJ, RIDKER PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. J Intern Med 252:283-94, 2002.
112. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 107:499–511, 2003.
113. SATTAR N, MCCAREY DW, CAPELL H, MCINNES IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 108:2957-63, 2003.
114. SATTAR N, MCINNES IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. Curr Opin Rheumatol 17(3):286-92,2005
115. WONG M, EDELSTEIN J, WOLLMAN J, BOND G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-

media thickness. Arterioscler Thromb. 1993;13:482-6.

116. PINCUS T, CALLAHAN LF, SALE WG. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. Arthritis Rheum 27:864–872, 1984.

117. MUNRO R, MORRISON E, MCDONALD AG. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 56:374–377,1997.

118. VEALE DJ, MAPLE C, KIRK G. Soluble cell adhesion molecules–Pselectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 27: 296–299,1998.

119. BARTH JD. An update on carotid ultrasound measurement of intimamedia thickness. Am J Cardiol 2002; 89 (Suppl): 32B- 9B.

120. Carotid Intima-Media Thickness Measurements: Techniques and Clinical Relevance Blai Coll, MD, PhD, and Steven B. Feinstein, MD Current Atherosclerosis Reports 2008,

121. PIGNOLI P, TREMOLI E, POLI A. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399–1406.

122. WONG M, EDELSTEIN J, WOLLMAN J, BOND G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. Arterioscler Thromb. 1993;13:482-6.

123. GROBBEE DE, BOTS ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med 1994;236:567-73.

124. NAMBI V, CHAMBLESS L, FOLSOM AR, HE M, HU Y, MOSLEY T. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010;55:1600-7.

125. GOODWİN GH, JOHNS EW. Isolation and characterisation of two calf-thymus chromatin non-histone proteins with high con- tents of

acidic and basic amino acids. *Eur J Biochem* 1973; 40: 215–9.

126. BUSTİN M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 152–3.
127. GOODWİN GH, JOHNS EW. The isolation and purification of the high mobility group (HMG) non-histone chromosomal proteins. Methods Cell Biol 1977;16:257-67.
128. BUSTİN M, REEVES R. High-mobility-group chromosomal proteins: architectural components that facilitate chro- matin function. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1996;54: 35-100.
129. BUSTİN M, LEHN DA, LANDSMAN D. Structural features of the HMG chromosomal proteins and their genes. Biochim Biophys Acta 1990;1049:231-43.
130. MELVIN VS, EDWARDS DP. Co-regulatory proteins in steroid hormone receptor action: the role of chromatin high mo- bility group proteins HMG-1 and -2. Steroids 1999;64: 576-86
131. BANERJEE S, FRİGGERİ A, LİU G . The C terminal acidic tail is responsible for the inhibitory effects of HMGB1 on efferocytosis. J Leukoc Biol 2010;88:973-9.
132. WANG H, BLOOM O, ZHANG M. HMG-1 as a late me- diator of endotoxin lethality in mice. Science 1999;285: 248-51
133. KRUGER B, KRICK S, DHILLON N. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106: 3390-5.
134. GONG Q, ZHANG H, LI JH. High-mobility group box 1 exacerbates concanavalin A-induced hepatic injury in mice. J Mol Med (Berl) 2010;88: 1289-98.
135. HAMADA T, TORIKAI M, KUWAZURU A. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis. Arthritis Rheum 2008;58: 2675-85.
136. SCAFFIDI P, MISTELI T, BIANCHI ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. Nature 2002;418: 191-5.
137. YOUN JH, SHIN JS. Nucleocytoplasmic shuttling of HMGB1 is regulated

by phosphorylation that redirects it toward secretion. J Immunol 2006;177:7889-97.

138. GARDELLA S, ANDREI C, FERRERA D. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle mediated secretory pathway. EMBO Rep 2002;13: 995-1001.
139. LI ZC, CHENG GQ, HU KZ. Correlation of synovial fluid HMGB-1 levels with radiographic severity of knee osteo- arthritis. Clin Invest Med 2011;34: E298.
140. EK M, POPOVIC K, HARRIS HE. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjö gren's syndrome. Arthritis Rheum 2006;54:2289-94.
141. OKTAYOGLU P, EM S, TAHTASIZ M. Elevated serum levels of high mobility group box protein 1 (HMGB1) in patients with ankylosing spondylitis and its association with dis- ease activity and quality of life. Rheumatol Int 2012, doi:10.1007/s00296-012-2578-y.
142. KOKKOLA R, SUNDBERG E, ULFGREN AK. High mobility group box chromosomal protein 1: a novel proinflammatory mediator in synovitis. Arthritis Rheum 2002;46:2598-603.
143. TANIGUCHI N, KAWAHARA K, YONE K. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. Arthritis Rheum 2003;48:971-81
144. GOLDSTEIN RS, BRUCHFELD A, YANG L. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and high mobility group box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. Mol Med 2007;13:210-15.
145. PULLERITS R, JONSSON IM, VERDRENGH M. High mobility group box chromosomal protein 1, a DNA binding cytokine, induces arthritis. Arthritis Rheum 2003;48: 1693-700.
146. ANDERSSON U, ERLANDSSON HH. HMGB1 is a potent trigger of arthritis. J Intern Med 2004;255:344-50.
147. OSTBERG T, KAWANE K, NAGATA S. Protective targeting of high

mobility group box chromosomal protein 1 in a spontaneous arthritis model. Arthritis Rheum 2010;62:2963-72.

148. HREGGVIDSDOTTIR HS, OSTBERG T, WAHAMAA H. The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation.J Leukoc Biol 2009;86: 655-62.
149. WONG BW, MEREDITH A, LIN D, MCMANUS BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. Can J Cardiol 2012; 28(6): 631-41.
150. DE SOUZA AW, WESTRA J, LIMBURG PC, BIJL M, KALLENBERG CG. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis. Autoimmun Rev 2012; 11(12): 909-17.
151. KALININA N, AGROTIS A, ANTROPOVA Y, DIVITTO G, KANELLAKIS P, KOSTOLIAS G. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(12): 2320-5.
152. INOUE K, KAWAHARA K, BISWAS KK, ANDO K, MITSUDO K, NOBUYOSHI M. HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaques. Cardiovasc Pathol 2007; 16(3): 136-43.
153. PORTO A, PALUMBO R, PIERONI M, APRIGLIANO G, CHIESA R, SANVITO F. Smooth muscle cells in human atherosclerotic plaques secrete and proliferate in response to high mobility group box 1 protein. FASEB J 2006; 20(14): 2565-6.
154. DEGRYSE B, BONALDI T, SCAFFIDI P, MULLER S, RESNATI M, SANVITO F. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMG1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. J Cell Biol 2001; 152(6): 1197-206.
155. LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420: 868 – 871.
156. TEDQUI A, MALLAT Z. Cytokines in atherosclerosis. Pathogenic and regu- latory pathways. *Physiol Rev*. 2006; 86: 515–581.
157. DEGRYSE B, BONALDI T, SCAFFIDI P, MULLER S, RESNATI M, SANVITO F, ARRIGONI G, BIANCHI ME. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMGB1 induce chemotaxis and cytoskeleton

reorgani- zation in rat smooth muscle cells. *J Cell Biol*. 2001;152: 1197–1206.

158. DUMITRIU IE, BARUAH P, VALENTINIS B, VOLL RE, HERRMANN M, NAWROTH PP, ARNOLD B, BIANCHI ME, MANFREDI AA, ROVERE-QUERINI P. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products. *J Immunol*. 2005; 174: 7506 –7515.
159. MA CY, JIAO YL, ZHANG J, YANG QR, ZHANG ZF, SHEN YJ, CHEN ZJ, ZHAO YR: Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN-α and TNF-α in systemic lupus
160. GOLDSTEIN RS, BRUCHFELD A, YANG L. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and high mobility group box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. Mol Med 2007;13:210-15.
161. PULLERITS R, URBONAVICIUTE V, VOLL R. E., FORSBLAD-D'ELIA, H., CARLSTEN, H. (2011) Serum levels of HMGB1 in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: associations with proinflammatory cytokines, acute-phase reactants, and clinical disease characteristics. J. Rheumatol. 38, 1523–1525.
162. SUNDBERG E, GRUNDTMAN C, AF KLINT. Systemic TNF blockade does not modulate synovial expression of the pro-inflammatory mediator HMGB1 in rheumatoid arthritis patients–a prospective clinical study. Arthritis Res Ther. 2008;10:R33.
163. SALONEN JT, SALONEN R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb 11:1245-9, 1991.
164. MOHAN A, SADA S, KUMAR BS, SARMA KV, DEVI BV, RAO PV, RAJASEKHAR D, KATYARMAL DT. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis by utilizing carotid intima-media thickness as a surrogate marker. Indian J Med Res. 2014 Sep;140(3):379-86.
165. TUTOĞLU A, BOYACI A, BOYACI N, KAYA Z, ARIDICI R, KOCA I. is

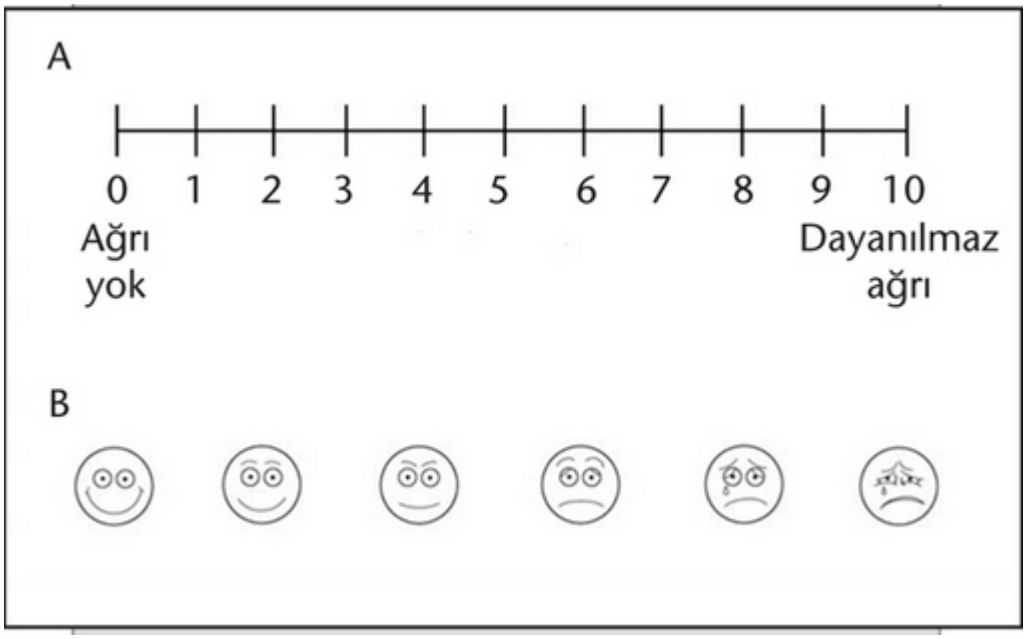
there any relationship between joint destruction and carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis? J Phys Ther Sci. 2014 Jul; 26(7): 1093–1096.

166. WOHLIN M, HELMERSSON J, SUNDSTROM J, ARNLOV J, VESSBY B, LARSSON A, ANDREN B, LIND L, BASU S: Both cyclooxygenase- and cytokine-mediated inflammation are associated with carotid intima-media thickness. Cytokine 2007, 38:130-136.

167. SOUZA AW, DE LEEUW K, VAN TIMMEREN MM, LIMBURG PC, STEGEMAN CA, BIJL M, WESTRA J, KALLENBERG CG. Impact of Serum High Mobility Group Box 1 and Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products on Subclinical Atherosclerosis in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. PLoS One. 2014; 9(4): e96067.

EKLER

EK 1.Görsel Analog Skala (VAS)



Ek 2.Sağlık Değerlendirme Anketi

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

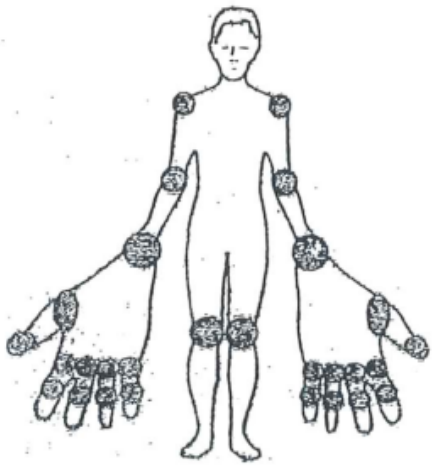
Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	0	1	2	3
GİYİNME/ GENEL BAKIM				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				
OTURUP/ KALKMA				
3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				
YEMEK YEME				
5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak				
YÜRÜYÜŞ				
8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				
HİJYEN				
10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
UZANMA				
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir				
raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?				
KAVRAMA				
15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				
DİĞER AKTİVİTELER				
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOTAL=	TOTAL/20=			

Ek 3.Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28)

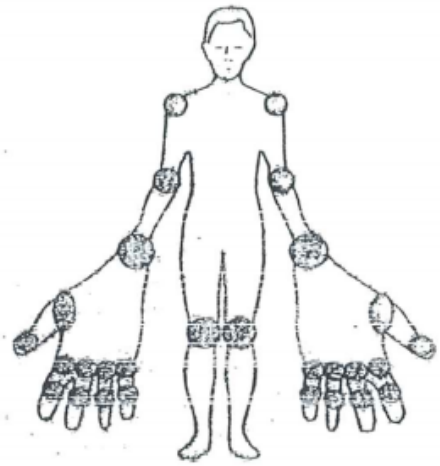
Ağrısı Yok ..... Şiddetli Ağrı

Şiş Eklemler



Toplam ☐☐

Hassas Eklemler



Toplam ☐☐

SEDİM: CRP:

Hastalık Aktivirtesinin Global Değerlendirmesi (HASTA)=

Aktif Değil ..... Çok Aktif